

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

ПАРХОМЕНКО Вікторія Володимирівна

УДК: 616.33-018.73-06:[615.276:616.127-005.4]-053.9

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЛІКУВАННЯ
ГАСТРОПАТІЙ, ІНДУКОВАНИХ НЕСТЕРОЇДНИМИ
ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ, У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ
СЕРЦЯ ПОХИЛОГО ВІКУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Полтава – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України, м. Полтава

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України
Скрипник Ігор Миколайович,
Українська медична стоматологічна академія МОЗ України,
проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної
освіти, професор кафедри внутрішньої медицини №1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
Заслужений діяч науки і техніки України
Журавльова Лариса Володимирівна,
Харківський національний медичний університет МОЗ
України, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 3 та
ендокринології

доктор медичних наук, професор,
Заслужений лікар України

Осьодло Галина Василівна,
Українська військово-медична академія МО України,
начальник кафедри військової терапії

Захист дисертації відбудеться «11» травня 2021 р. об 11-00 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (36000, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Української медичної стоматологічної академії (36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23).

Автореферат розісланий «09» квітня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 44.601.02
доктор медичних наук, доцент

Н.І. Чекаліна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає провідне місце у структурі захворюваності та смертності у світі та є причиною смерті понад 17 млн людей щорічно. У структурі поширеності хвороб системи кровообігу ІХС становить 34,1%, а смертність – 67,6% (Гандзюк ВА, 2014; Коваленко ВМ, Дорогой АП, 2016; Bell SP, Saraf AA, 2016).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) відносяться до найбільш призначасої групи препаратів, що зумовлено їх анальгетичними, антипиретичними і протизапальними ефектами (Журавльова ЛВ, Олійник МО, 2018; Townsend N, et al., 2016; Abdu N at al., 2020).

У осіб похилого віку спостерігається частий розвиток коморбідних станів, серед яких вагоме місце займають захворювання опорно-рухового апарату та кардіоваскулярна патологія. З віком збільшується частота прийому НПЗЗ: до 40 років їх приймає 25,4% населення, а серед осіб 80 років і старше – 66,5% (Дячук ДД, Мороз ГЗ, 2019; Stone JA, Phelan CH, Holden RJ, 2020). Наслідком розповсюдженого, інколи безконтрольного прийому НПЗЗ, є висока частота уражень слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони (ГДЗ), які розвиваються у 60-100% пацієнтів через 1-2 тижні від початку їхнього прийому (Морозова ТЕ, и соавт., 2015; Lanas A, Chan FKL, 2017).

Механізм терапевтичного і токсичного ефекту НПЗЗ обумовлений інгібуванням синтезу простагландинів і простаноїдів арахідонової кислоти, блокадою мітохондріальних ферментних систем епітеліальних клітин, ушкодженням мікросудинного ендотелію, що призводить до порушення мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка (СОШ), сприяє активації клітинного апоптозу, нейтрофільного запалення, зумовлюючи в подальшому ураження СОШ і, відповідно, підвищення ризику розвитку шлунково-кишкових кровотеч (Дзяк ГВ, Степанов ЮМ, Кушніренко ІВ, 2013; Голованова ЕВ, 2017; Ткач СМ, Кузенко ЮГ, Балабанцева АП, 2018; Scheiman J. 2016; Ahluwalia A, et al., 2019; Pei-Jui L, et al., 2019). Згідно з положеннями консенсусу Маастрихт V (2016), застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і НПЗЗ підвищує ризик ульцерогенезу у осіб, інфікованих *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, 2017). Інфекція *H. pylori* і НПЗЗ є незалежними один від одного чинниками, які потенціюють один одного, підвищуючи ризик розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ (Lim YJ, Hong SJ, 2014; Camilo V, et al., 2017; Gonciarz W, et al., 2019; Chmiela M, Kupcinskas J, 2019; Algood HMS, 2020).

У хворих на ІХС похилого віку спостерігається зниження ефективності механізмів захисту СОШ від ушкоджуючого впливу факторів агресії за рахунок зменшення кількості функціонуючих капілярів, порушення реологічних властивостей крові та стану ендотелію СОШ (Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Гавалко ЮВ, 2015; Soenen S, et al., 2015). З цієї точки зору, особливого значення має дослідження ролі оксиду азоту (NO) як важливої складової ендогенної системи захисту СОШ та її відновлення при дії ушкоджуючих чинників за рахунок покращення стану мікроциркуляторного русла (Кузнецова ВЛ, Соловьева АГ, 2015; John LW, 2019). Продукція NO регулюється NO-синтазою (NOS), зокрема ендотеліальна синтаза NO (eNOS) забезпечує регуляцію репаративних процесів у СОШ. Проте в умовах оксидативного

стресу внаслідок активації макрофагів спостерігається надмірний синтез індуцибельної NOS (iNOS). Гіперпродукція NO призводить до його взаємодії з молекулярним киснем і супероксиданіоном з утворенням реактивних форм NO, які сприяють порушенню ендотелій-залежної вазодилатації та виявляють безпосередньо ушкоджуючу дію на СОШ (Степанов ЮМ, Бреславець ЮС, 2012; Dejban P, Eslami F, Rahimi N, 2020). Даний патогенетичний механізм ураження СОШ у хворих на ІХС похилого віку, які приймають АСК і НПЗЗ, потребує подальшого вивчення з метою розробки методів профілактики уражень СОШ.

Традиційно для лікування НПЗЗ-гастропатій застосовуються кислотосупресивні засоби (інгібітори протонної помпи (ППІ), блокатори H₂-гістамінових рецепторів), які рекомендовані консенсусом ICONG-2018 (Hunt R, et al., 2018). Залишається недостатньо вивченою роль цитопротективної терапії, яка активує захисні механізми слизового бар'єру, спричинені дією агресивних чинників, у профілактиці та лікуванні НПЗЗ-гастропатій у пацієнтів групи високого ризику (Ткач СМ, Онищук ЛА, 2016; Колесникова ЕВ, Соломенцева ТА, 2017; Скрипник ІМ, 2020; Jaafar МН, Safi SZ, Tan MP, 2018). З цієї точки зору особливого значення набуває дослідження впливу еупатіліну, враховуючи його цитопротекторний, антиоксидантний і протизапальний ефекти (Ryoo SB, et al., 2014; Seung-Bum R, et al., 2014; Yoon JC, et al., 2017; Rosa A, et al., 2020), на провідні патогенетичні механізми розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих на ІХС похилого віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментами двох науково-дослідницьких робіт кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України: «Розробка нових методів профілактики, лікування та реабілітації захворювань органів травлення у хворих з поліморбідною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синтропії» (№ держреєстрації теми 0111U004881) та «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (№ держ. реєстрації 0117U000300). Здобувач є безпосереднім співвиконавцем вищезазначених тем.

Мета – підвищити ефективність лікування НПЗЗ-гастропатій з супутньою ІХС у осіб похилого віку на підставі вивчення клініко-ендоскопічних проявів, патогенетичних механізмів ураження СОШ у залежності від інфікування *H. pylori*.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу, стан метаболічних процесів у СОШ, дисбалансу процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на НПЗЗ-гастропатії похилого віку з супутньою ІХС у залежності від асоціації з *H. pylori*.
2. Дослідити вплив *H. pylori* на стан ендотеліальної дисфункції, визначити характер структурних та мікроциркуляторних порушень у СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС.
3. Оцінити залежність ступеня тяжкості ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ від інфікування *H. pylori* та стану метаболічних процесів у СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатії у поєднанні з ІХС у віковому аспекті.

4. Вивчити ефективність застосування еупатіліну в комплексній терапії хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку та оцінити його вплив на стан слизопродукуючої функції СОШ, показники оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції.
5. Дослідити вплив еупатіліну в комплексній терапії хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку на структурні зміни СОШ.

Об'єкт дослідження – НПЗЗ як предиктор розвитку та прогресування гастропатії в залежності від інфікування *H. pylori* з урахуванням вікового аспекту.

Предмет дослідження – клініко-патогенетичні особливості НПЗЗ-гастропатії у хворих на ІХС похилого віку, оптимізація лікування з урахуванням особливостей клінічного перебігу та спільних патогенетичних механізмів синтропії.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження хворих, біохімічні дослідження: оцінка слизоутворюючої функції СОШ (концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукопротеїдів у сироватці крові), вільнорадикального окиснення (вміст реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК)), стан антиоксидантного захисту (активність каталази), системи NO (рівень пероксинітритів та активності iNOS, eNOS у сироватці крові), інструментальні методи (верхня ендоскопія з біопсією СОШ із наступним гістологічним дослідженням біоптатів), визначення антигену *H. pylori* у фекаліях, математико-статистичний аналіз отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Знайшли подальшого вивчення особливості розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку та визначені провідні патогенетичні чинники розвитку синтропії: доза та тривалість прийому НПЗЗ, активація оксидативного стресу, зниження захисних властивостей слизового бар'єра, ендотеліальна дисфункція, інфікування *H. pylori*.

Уперше доведено, що інфікування *H. pylori* у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку є незалежним предиктором активації процесів деполімеризації глікопротеїнів слизового шару шлунка та вільнорадикального окиснення, ендотеліальної дисфункції за рахунок зростання активності iNOS і накопичення пероксинітритів на фоні ерозивно-виразкових ушкоджень, активного запального процесу в СОШ, що характерні для розвитку *H. pylori*-асоційованої гастропатії.

Уперше вивчений вплив кислотосупресивної та антигелікобактерної терапії (АГБТ) та їх комбінації з еупатіліном на патогенетичні механізми ушкодження СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку, що характеризується нормалізацією вмісту глікопротеїдів, пригніченням активності оксидативного стресу, нормалізацією показників NO-системи на фоні загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень, зниження активності проявів запалення, нормалізації стану мікроциркуляторного русла в СОШ.

Практичне значення одержаних результатів. Клінічне дослідження дало змогу оптимізувати лікувальну тактику патогенетично обґрунтованого лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку шляхом впливу на механізми формування синтропії. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення у галузях медицини: терапії, гастроентерології, кардіології,

сімейній медицині, геронтології. Визначено, що основними факторами, які визначають тяжкість НПЗЗ-гастропатії з супутньою ІХС похилого віку, є вік пацієнтів, кількість та тривалість прийому НПЗЗ, стан резистентності слизового бар'єра СОШ, оксидативний стрес, активація іNOS з накопиченням метаболітів обміну NO на фоні зниження активності eNOS у сироватці крові, інфікування *H. pylori*.

Обґрунтовано вибір еупатіліну з метою проведення гастроцитопротекторної терапії у пацієнтів із НПЗЗ-гастропатією та супутньою ІХС похилого віку на фоні кислотосупресивної або АГБТ.

Матеріали дисертації впроваджені у практику роботи відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», гастроентерологічних відділень ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», відділення хронічної ІХС КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради», терапевтичного відділення №2 з гастроентерологічними ліжками КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни Полтавської обласної ради», клініки гастроентерології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України.

Результати роботи використовуються у навчальному процесі кафедр внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії, внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», внутрішньої медицини №2 і фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, військової терапії Української військово-медичної академії, внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини медичного інституту Сумського державного університету, внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням, яке виконане на базі кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії. Здобувачем особисто проведений патентно-інформаційний пошук, проаналізовані дані наукової літератури з проблеми, самостійно обстежено 125 пацієнтів, розроблені і впроваджені сучасні медикаментозні комплекси для лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку у залежності від асоціації з *H. pylori* та оцінена їхня ефективність. У роботах, які опубліковані у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, обстеженні хворих. Здобувачем самостійно проведено аналіз одержаних результатів, їхня систематизація, математико-статистична обробка. Морфологічне дослідження виконане зав. кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії д.мед.н.,

проф. Старченком І.І. Разом з науковим керівником визначений дизайн дослідження, сформульовані мета, завдання, висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (Харків, 3 листопада 2017), науково-практичних конференціях «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта, присвяченої 75-річчю з дня народження проф. І.І. Дегтярьової (Полтава, 7-8 листопада 2018), «Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта» (Полтава, 29 серпня 2019), «Проблемні питання та діагностичні складності гастроентерологічних захворювань» (Полтава, 19 лютого 2020), «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (Харків, 2020), XI Українському гастроентерологічному тижні (Одеса, 3-4 жовтня 2019), I міжнародному конгресі «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід в збереженні здоров'я людини» (Київ, 3-5 квітня 2020), XXXIII International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation and Cancer (Virtual conference; Glasgow, September 12, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових наукових виданнях України та 2 тез у матеріалах конференцій. Видано 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 142 сторінках основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 266 найменувань, із них 69 кирилицею, 197 латиницею. Робота ілюстрована 15 таблицями, 28 рисунками, 4 клінічними випадками. Дисертація містить додатки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням знаходилось 125 хворих, які перебували на лікуванні в гастроентерологічному відділенні КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни» за період з 2016 р. по 2019 р., із них 9 (7,2%) жінок та 116 (92,8%) чоловіків, середній вік хворих становив $71,5 \pm 6,2$ років.

Критерії включення у дослідження: пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком старше 65 років; ендоскопічно діагностована НПЗЗ-гастропатія; наявність стабільної ІХС I-II функціонального класу (ФК) в анамнезі; прийом АСК 75-100 мг на добу та/або інших НПЗЗ (диклофенак натрію, мелоксикам, німесулід) у середньотерапевтичних дозах понад 1 місяць; підписана форма інформованої згоди; відсутність протипоказів до прийому компонентів лікувальних комплексів.

Усі пацієнти були ознайомлені із метою і процедурами дослідження, отримали вичерпні відповіді на поставлені запитання, після ознайомлення з формою інформованої згоди та власноруч перед початком досліджень давали письмову згоду на проведення досліджень.

Дослідження схвалено комісією з біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол № 89 від 26.02.2020р.).

Хворим проводили загальноклінічне обстеження, яке включало визначення інтенсивності епігастрального болю та диспепсичного синдромів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 5 балів, оцінку анамнестичних даних та фізикальних методів обстеження.

Діагноз НПЗЗ-гастропатія встановлювався за наявності ендоскопічно виявлених ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони (ГДЗ) на фоні прийому НПЗЗ >1 міс (Lanza F., 2009).

Діагноз стабільної ІХС встановлювався на підставі скарг на наявність типових проявів больового синдрому, анамнестичних даних функціональних методів обстеження, амбулаторних карт пацієнтів. Верифікація і встановлення діагнозу ІХС проводилось у відповідності до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України від 2 березня 2016 № 152). Тривалість ІХС склала $14,1 \pm 5,29$ років. Всі пацієнти отримували базисну терапію ІХС з включенням нітратів за необхідності, β -адреноблокаторів та/або блокаторів кальцієвих каналів, статинів, антиагрегантів.

У відповідності до мети, хворі були розподілені на дві групи: I група (n=82) – НПЗЗ-гастропатія, неасоційована з Н. pylori; II група (n=43) – НПЗЗ-гастропатія, асоційована з Н. pylori.

В залежності від призначених лікувальних комплексів, хворі I та II груп розподілялись на підгрупи:

I-A (n=44) – хворі на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з Н. pylori, похилого віку з супутньою ІХС, яким призначали пантопразол у дозі 40 мг на добу – 10 днів, потім 20 мг 1 раз на добу – 18 днів;

I-B (n=38) – хворі на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з Н. pylori, похилого віку з супутньою ІХС, які на фоні базисної терапії (пантопразол у дозі 40 мг на добу – 10 днів, потім 20 мг 1 раз на добу – 18 днів) додатково приймали еупатілін 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі тривалістю 28 днів;

II-A (n=23) – хворі на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з Н. pylori, похилого віку з супутньою ІХС, які отримувала АГБТ, згідно з рекомендаціями Маастрихт-V: пантопразол 40 мг, амоксицилін 1,0 г, метронідазол 0,5 г двічі на день – 10 днів (базисна терапія) (Malfertheiner P, 2017), потім пантопразол 20 мг на добу – 18 днів.

II-B (n=20) – хворі на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з Н. pylori, похилого віку з супутньою ІХС, які отримували лікувальний комплекс, аналогічний II-A підгрупі, додатково приймали еупатілін 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі 28 днів.

Групу практично здорових склали 18 осіб віком 45-60 років, із них 10 (55,5%) чоловіків та 8 (44,5%) жінок.

Первинна мета – оцінка ефективності лікувальних комплексів за зменшенням частоти і тяжкості ерозивно-виразкових уражень ГДЗ, які визначалися ендоскопічно після завершення лікування. Одночасно оцінювали інтенсивність диспепсичних симптомів, тяжкість епігастрального болю за ВАШ від 0 до 5 балів, відсоток ерадикації Н. pylori, структурні зміни СОШ, біохімічні маркери стану слизового

бар'єра, активності оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції. Протягом всього дослідження оцінювали частоту і характер побічних ефектів, до яких відносили появу/посилення симптомів диспепсії, інтенсивний епігастральний біль вище 4 балів за ВАШ тривалістю понад 3 дні, індивідуальну непереносимість препаратів.

Стан слизового бар'єру ГДЗ оцінювали за вмістом вуглеводновмісних біополімерів у сироватці крові: N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) за методом Гесса та фукопротеїдів у сироватці крові (Морозенко ДВ, 2016), ступінь активності оксидативного стресу – за концентрацією ТБК-активних продуктів (Стальная ИД, 1977), антиоксидатного захисту – за активністю каталази у сироватці крові (Королук МА, 1988). Показники системи NO у сироватці крові хворих визначали за вмістом пероксинітритів та активності eNOS, iNOS із використанням реактиву Грісса-Ілосвая (Akimov OYe., Kostenko VO., 2016). Біохімічні дослідження проводили перед початком та на 14-й і 45-й день спостереження.

Наявність *H. pylori* виявляли за допомогою імунохроматографічного тесту для якісного визначення антигену *H. pylori* у фекаліях (Cito test *H. pylori* Ag, компанія «Фармаско», Україна).

Для встановлення діагнозу НПЗЗ-гастропатії та оцінки динаміки лікування всім пацієнтам проводилась верхня ендоскопія з використанням апарату „GIF-E3” компанії “Olympus” (Японія) з біопсією СОШ із наступним гістологічним дослідженням біоптатів на початку лікування та через 45 днів. Ступінь тяжкості ерозивно-виразкових уражень СОШ оцінювали ендоскопічно з використанням модифікованої шкали Lanzascore (Lanza FL., 1984).

При гістологічному дослідженні біоптатів з передньої та задньої стінок, антрального відділу та тіла шлунка визначали ступінь запальної інфільтрації, наявність і ступінь атрофії СОШ. Патологічні зміни оцінювали напівкількісним методом за ВАШ у відповідності до Сіднейської класифікації Х'юстонського перегляду (1996) від 0 (відсутність змін) до 3 (виражені зміни) балів (Курик ОГ, 2018; Dixon M, 1996). Після фіксації у 10% розчині нейтрального формаліну промаркованих шматочків слизової з кожної зони, морфологічні дослідження проведені шляхом отримання серійних парафінових зрізів, товщиною 4 мкм (MicromHM 325), які фарбували гематоксилином та еозином. Вивчення отриманих препаратів проводилось за допомогою світлового мікроскопу LeicaDM500 (Leica Microsystems, Швейцарія) з максимальним збільшенням x200.

Отримані дані клінічних, біохімічних, інструментальних і морфологічних методів дослідження обробляли методом варіаційної статистики. Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері Pentium 4 з використанням таблиць Excel Microsoft Office – 2000 (США). Для перевірки нормальності розподілу даних використовували метод Шапіро-Уїлкі. Результати дослідження обробляли методом варіаційної статистики Стьюдента-Фішера. За умов нормального розподілу застосовували таблиці критичних точок розподілу Стьюдента за критеріями (t) і (p). Підраховували середнє значення для кожного варіаційного ряду (M) та його помилку (m). Непараметричні результати дослідження розраховували за Вілкоксоном (W). Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Пірсоном (r). Для зіставлення двох вибірок

по частоті досліджуваних показників визначали критерій Фішера (ϕ). Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Клінічні прояви НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС характеризуються малосимптомністю з наявністю скарг на наявність дискомфорту у животі, відчуття тяжкості, порушення апетиту. У обстежених обох груп больовий та диспепсичний синдроми мали помірну інтенсивність, однак у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, відповідні показники були вищими у 1,4 раза ($3,86 \pm 0,54$ проти $2,75 \pm 0,69$ бали; $p < 0,002$) та у 1,6 раза ($3,29 \pm 0,71$ проти $2,05 \pm 0,81$ бали; $p < 0,05$) порівняно з I групою, у яких больовий синдром характеризувався незначною інтенсивністю, відсутністю чіткої локалізації та іррадіації. У хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС кореляційний аналіз виявив прямий взаємозв'язок між інтенсивністю епігастрального болю та диспепсії з дозою одночасного прийому НПЗЗ ($r = +0,72$, $p = 0,025$; $r = +0,63$; $p = 0,047$). За частотою супутньої патології відмінностей між групами не встановлено, окрім збільшення частоти виразкової хвороби в анамнезі у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, порівняно з I групою ($\phi = 1,65$; $p < 0,05$).

У хворих обох груп спостерігалось зниження резистентності слизового бар'єра СОШ, однак за відсутності інфікування *H. pylori* встановлено зростання концентрації NANA у 1,5 раза ($2,87 \pm 0,36$ проти $1,93 \pm 0,29$ ммоль/л; $p < 0,001$) та зниження вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у 1,9 раза ($0,26 \pm 0,08$ проти $0,50 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,001$), а на фоні інфікування *H. pylori* – у 1,6 раза ($3,07 \pm 0,27$ ммоль/л; $p < 0,002$) та у 2,3 раза ($0,22 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,001$) порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідно, що доводить важливу роль *H. pylori* у розвитку деструктивних процесів слизового бар'єра ГДЗ.

За даними кореляційного аналізу, у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС встановлений тісний прямий зв'язок між показниками концентрації NANA у сироватці крові та дозою НПЗЗ ($r = +0,69$; $p = 0,03$), тривалістю їх прийому ($r = +0,50$; $p = 0,024$), вмістом ТБК-реактантів у сироватці крові ($r = +0,59$; $p = 0,015$), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzascore ($r = +0,71$; $p = 0,017$) на фоні зворотного зв'язку з активністю eNOS ($r = -0,65$; $p = 0,024$). Концентрація фукопротеїдів у сироватці крові зворотно корелювала з тривалістю прийому НПЗЗ ($r = -0,50$; $p = 0,019$), активністю iNOS ($r = -0,66$; $p = 0,031$) та концентрацією пероксинітритів у сироватці крові ($r = -0,49$; $p = 0,045$).

У всіх обстежених виявлена активація оксидативного стресу, що підтверджувалось зростанням у 1,9 раза та 1,8 раза концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові у обстежених I групи ($15,5 \pm 0,84$ мкмоль/л) та II групи ($14,8 \pm 0,99$ мкмоль/л) на фоні зниження активності каталази у 1,6 раза ($1,72 \pm 0,09$ проти $2,82 \pm 0,02$ УО/л; $p < 0,001$), та у 1,5 раза ($1,90 \pm 0,12$ проти $2,82 \pm 0,02$ УО/л; $p < 0,003$) відповідно в порівнянні з практично здоровими. Достовірних відмінностей між групами не встановлено. Концентрація ТБК-реактантів у сироватці крові асоціювалася з тривалістю НПЗЗ-гастропатії ($r = +0,67$; $p = 0,024$), активністю iNOS ($r = +0,51$; $p = 0,042$), концентрацією пероксинітритів у сироватці крові ($r = +0,62$; $p = 0,027$), що доводить вагому роль НПЗЗ в активації окисних процесів у СОШ.

При визначенні активності NOS у сироватці крові у хворих I та II групи встановлено зростання активності загальної NOS за рахунок iNOS на фоні зниження

активності eNOS. Так, у обстежених хворих I та II групи активність iNOS була вищою у 2,2 раза ($0,61 \pm 0,29$ мкмоль/г·хв) та у 2,9 раза ($0,78 \pm 0,24$ мкмоль/г·хв) порівняно з практично здоровими особами ($0,27 \pm 0,13$ мкмоль/г·хв). У хворих I групи спостерігалось збільшення показника загальної NOS у 1,9 раза ($0,65 \pm 0,09$ мкмоль/г·хв), II групи – у 2,4 раза ($0,81 \pm 0,24$ мкмоль/г·хв) порівняно з практично здоровими особами ($0,34 \pm 0,13$ мкмоль/г·хв). Аналіз отриманих даних виявив, що у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, активність iNOS та zNOS була вищою у 1,3 раза ($p < 0,02$) та у 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками у пацієнтів на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з *H. pylori*. При вивченні активності eNOS виявлено її зниження у хворих I групи у 1,5 раза ($0,04 \pm 0,02$ мкмоль/г·хв; $p < 0,001$), II групи – у 2,3 раза ($0,03 \pm 0,01$ мкмоль/г·хв; $p < 0,01$) у порівнянні з практично здоровими ($0,07 \pm 0,02$ мкмоль/г·хв).

У хворих I групи концентрація пероксинітритів у сироватці крові перевищувала у 2,4 раза ($9,74 \pm 1,18$ мкмоль/л; $p < 0,001$), II групи – у 3,5 раза ($13,5 \pm 1,15$ мкмоль/л; $p < 0,001$) показники практично здорових ($3,48 \pm 0,87$ мкмоль/л). Кореляційний аналіз у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС довів наявність прямого зв'язку між активністю iNOS та ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzascore ($r = +0,50$; $p = 0,047$), ступенем інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами ($r = +0,72$; $p = 0,027$) на фоні зворотного кореляційного зв'язку з активністю каталази ($r = -0,41$; $p = 0,030$). Виявлений зворотний зв'язок між активністю eNOS і віком пацієнтів ($r = -0,75$; $p = 0,018$), тривалістю ІХС ($r = -0,59$; $p = 0,022$), ступенем тяжкості ерозивно-виразкових уражень за шкалою Lanzascore ($r = -0,48$; $p = 0,031$) на фоні прямого зв'язку з активністю каталази ($r = +0,48$; $p = 0,041$).

У хворих обох груп ендоскопічно визначались ознаки ерозивно-виразкових пошкоджень СО антрального відділу шлунка, однак за шкалою Lanzascore у хворих I групи даний показник склав ($2,74 \pm 0,51$) бали, II групи – ($3,48 \pm 0,26$) бали ($p < 0,05$).

У групі пацієнтів на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, в структурі морфологічних змін у більшості пацієнтів виявлені ознаки активного запалення СОШ, ерозії і виразки, прояви атрофії. Так, у хворих I групи при гістологічному дослідженні біоптатів СО антрального відділу шлунка спостерігається запальна інфільтрація власної пластинки СО, фовеолярна гіперплазія, знижене слизоутворення та нерівномірне венозно-капілярне повнокрів'я. У обстежених II групи в біоптатах СОШ виявлялась виражена дифузна запальна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами, лімфоцитами і плазматичними клітинами власної пластинки СО, виражені зміни покривного і залозистого епітелію у вигляді фовеолярної гіперплазії, різко знижене слизоутворення на фоні порушень процесів мікроциркуляції. Таким чином, отримані результати доводять вагому роль *H. pylori*, зниження захисних властивостей слизового бар'єра, активації оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції у патогенезі НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС.

Одним з напрямків цитопротекторної терапії є застосування поліфенолів – вторинних метаболітів лікарських рослин з потенційними протизапальними, протипухлинними, антимікробними та антиоксидантними властивостями, до яких відноситься екстракт *Artemisia asiatica* Nakai (Asteraceae) з активним метаболітом – еупатіліном.

Ерадикація *H. pylori* через 1,5 міс після завершення АГБТ досягнута у 19 (82,6%) хворих II-A підгрупи та у 18 (90%) II-B підгрупи.

На фоні проведеного лікування пацієнти I-A та II-A підгруп відзначали зменшення больового та диспепсичного синдромів через $(5,9 \pm 0,6)$ доби, а I-B та II-B підгруп – через $(4,1 \pm 0,3)$ доби ($p < 0,05$).

Через 2 тижні лікування у хворих I-A підгрупи епігастральний біль мав тенденцію до зменшення та через 45 днів лікування зменшився у 1,4 раза ($1,94 \pm 0,25$ проти $2,71 \pm 0,37$ бали; $p < 0,05$). В групі хворих, яким додатково призначався еупатілін на фоні кислотосупресивної терапії, позитивна динаміка зменшення больового синдрому мала більш значущий характер, що підтверджувалось зниженням показника у 1,6 раза ($1,75 \pm 0,42$ проти $2,80 \pm 0,29$ бали; $p < 0,05$) через 14 днів та у 2,5 раза ($1,09 \pm 0,24$ проти $2,80 \pm 0,29$ бали; $p < 0,01$) через 45 днів лікування. Додатковий позитивний ефект еупатіліну доведений нижчими показниками інтенсивності болю у хворих I-B підгрупи у 1,5 раза ($p < 0,01$) та у 1,8 раза ($p < 0,001$) через 14 днів та 45 днів лікування порівняно з I-A підгрупою відповідно.

Подібна динаміка встановлена у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*. Так, у пацієнтів на фоні АГБТ інтенсивність епігастрального болю через 45 днів зменшилась у 1,7 раза ($2,17 \pm 0,46$ проти $3,81 \pm 0,53$ бали; $p < 0,01$). Більш рання і тривала позитивна клінічна динаміка встановлена у хворих, яким додатково призначався еупатілін, у котрих через 14 днів лікування інтенсивність больового синдрому зменшилась у 1,9 раза ($2,09 \pm 0,28$ проти $4,01 \pm 0,37$ бали; $p < 0,001$) та через 45 днів лікування – у 2,9 раза ($1,35 \pm 0,29$ проти $4,01 \pm 0,37$ бали; $p < 0,001$). Порівняльний аналіз між групами виявив, що у хворих II-B підгрупи через 14 та 45 днів комбінованої терапії показники інтенсивності епігастрального болю були нижчими у 1,4 раза ($p < 0,05$) та у 1,6 раза ($p < 0,01$) порівняно з відповідними показниками у хворих II-A підгрупи, які отримували АГБТ.

У хворих I-A підгрупи через 14 днів на фоні кислотосупресивної терапії інтенсивність диспепсичних проявів мала тенденцію до зменшення, а через 45 днів зменшилась у 1,8 раза ($1,13 \pm 0,24$ проти $2,09 \pm 0,41$ бали; $p < 0,05$). На фоні прийому еупатіліну досліджуваній показник через 14 днів зменшився у 1,7 раза ($1,22 \pm 0,36$ бали; $p < 0,001$) та через 45 днів – у 2,9 раза ($0,70 \pm 0,11$ бали; $p < 0,001$) проти показника до лікування ($2,05 \pm 0,50$ бали). Порівнюючи показники обох груп через 14 та 45 днів встановлено, що у хворих I-B підгрупи інтенсивність диспепсії була нижчою у 1,3 раза ($p < 0,05$) та у 1,6 раза ($p < 0,01$) відповідно порівняно з пацієнтами I-A підгрупи. У хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, похилого віку з супутньою ІХС у динаміці лікування встановлено зменшення диспепсичних проявів, однак у хворих, яким на фоні АГБТ призначався еупатілін, динаміка досліджуваного показника була більш значущою. Так, у пацієнтів II-A підгрупи інтенсивність диспепсії зменшилась через 45 днів лікування у 1,4 раза ($2,50 \pm 0,22$ проти $3,41 \pm 0,37$ бали; $p < 0,05$), проте у хворих II-B підгрупи зменшення у 1,5 раза ($2,19 \pm 0,49$ проти $3,34 \pm 0,61$ бали; $p < 0,05$) диспепсії встановлено вже через 14 днів лікування з подальшим зменшенням у 3,3 раза ($1,01 \pm 0,27$ проти $3,34 \pm 0,61$ бали; $p < 0,001$) через 45 днів комбінованої терапії. Про додатковий позитивний ефект еупатіліну свідчили нижчі у 2,5 раза ($p < 0,01$) показники тяжкості диспепсії у хворих II-B підгрупи в порівнянні з II-A підгрупою через 45 днів лікування.

На фоні прийому ІПП через 14 днів у пацієнтів І-А підгрупи спостерігалась тенденція до зниження концентрації NANA у сироватці крові, однак через 45 днів спостереження встановлено її зниження у 1,2 раза ($2,42 \pm 0,50$ проти $2,91 \pm 0,28$ ммоль/л; $p < 0,02$). У хворих І-Б підгрупи на 14-ту добу лікування зменшилась концентрація NANA у сироватці крові у 1,3 раза ($p < 0,05$) та через 45 днів спостереження – в 1,5 раза ($1,96 \pm 0,26$ проти $2,85 \pm 0,26$ ммоль/л; $p < 0,01$) порівняно з показником до лікування. Призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної терапії сприяло більш вираженому цитопротективному ефекту, що підтверджувалось зростанням фукопротеїдів у сироватці крові в даній групі пацієнтів через 2 тижні лікування у 1,4 раза ($0,37 \pm 0,09$ проти $0,26 \pm 0,10$ ммоль/л; $p < 0,05$) та через 1,5 місяці – у 1,9 раза ($0,50 \pm 0,06$ ммоль/л; $p < 0,001$) відповідно. Застосування еупатіліну на фоні АГБТ у хворих ІІ-Б підгрупи на 14-ту добу лікування дозволило зменшити вміст NANA у сироватці крові у 1,16 рази ($2,72 \pm 0,48$ проти $2,90 \pm 0,42$ ммоль/л; $p < 0,05$) та через 1,5 місяці – у 1,4 раза ($2,46 \pm 0,26$ ммоль/л; $p < 0,01$). Подібна позитивна динаміка виявлена при вивченні вмісту фукопротеїдів у сироватці крові хворих ІІ-Б підгрупи. Так, через 14 днів комплексної терапії даний показник збільшився у 1,5 раза ($0,35 \pm 0,17$ ммоль/л проти $0,23 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,02$), а через 1,5 місяці – у 2,0 раза ($0,47 \pm 0,12$ ммоль/л; $p < 0,001$). Про цитопротекторний ефект еупатіліну на фоні АГБТ через 1,5 місяці комплексного лікування свідчать нижчі у 1,2 раза ($p < 0,05$) показники концентрації NANA у сироватці крові на фоні достовірно вищого вмісту фукопротеїдів як через 14 днів у 1,4 раза ($p < 0,05$), так і через 1,5 міс. – у 1,5 раза ($p < 0,02$) у хворих ІІ-Б підгрупи порівняно з відповідними показниками хворих ІІ-А підгрупи. Таким чином, призначення еупатіліну на фоні базисної терапії дозволило підвищити резистентність слизового бар'єра ГДЗ за рахунок зниження деградації сіалопротеїдів на фоні зростання синтезу фукопротеїдів слизу.

У хворих І-А підгрупи через 45 днів спостереження виявлено зниження концентрації ТБК-активних продуктів у сироватці крові у 1,4 раза ($10,06 \pm 3,16$ проти $15,06 \pm 2,43$ мкмоль/л; $p < 0,05$) на фоні зростання активності каталази у 1,6 раза ($2,31 \pm 0,32$ проти $1,74 \pm 0,80$ УО/л; $p < 0,05$). Під впливом еупатіліну на фоні ІПП через 14 днів лікування вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові хворих знизився у 1,6 раза ($10,17 \pm 2,09$ проти $14,86 \pm 3,17$ мкмоль/л; $p < 0,02$) на фоні зростання активності каталази у 1,5 раза ($2,53 \pm 0,62$ проти $1,69 \pm 0,96$ УО/л; $p < 0,01$) та через 1,5 міс. лікування досліджувані показники досягали нормальних значень. У хворих ІІ-А підгрупи через 1,5 міс. після АГБТ встановлено зниження концентрації ТБК-активних продуктів у 1,4 раза ($10,5 \pm 1,67$ проти $15,06 \pm 2,58$ мкмоль/л; $p < 0,05$) за одночасного зростання активності каталази у сироватці крові у 1,3 раза ($2,4 \pm 0,11$ проти $1,83 \pm 0,96$ УО/л; $p < 0,05$).

Призначення еупатіліну на фоні АГБТ через 14 днів лікування дозволило знизити рівень ТБК-активних продуктів у 1,5 раза ($9,64 \pm 2,74$ проти $14,51 \pm 3,45$ мкмоль/л; $p < 0,05$) та через 1,5 міс. – у 2,0 раза ($7,47 \pm 1,73$; $p < 0,001$) на фоні зростання активності каталази у сироватці крові у 1,4 раза ($2,76 \pm 0,97$ проти $1,97 \pm 0,89$ УО/л; $p < 0,02$) та 1,5 раза ($2,91 \pm 0,51$ УО/л; $p < 0,01$) через 14 днів і 1,5 міс. відповідно порівняно з вихідними даними. Додатковий антиоксидантний ефект еупатіліну доведений зниженням у 1,5 раза ($p < 0,02$) концентрації ТБК-активних продуктів на фоні зростання у 1,2 раза ($p < 0,05$) активності каталази у сироватці крові хворих ІІ-Б

підгрупи порівняно з II-A підгрупою. Отже, призначення еупатіліну на фоні прийому ІПП та АГБТ дозволило зменшити інтенсивність оксидативного стресу за рахунок зниження активності перекисного окиснення ліпідів на фоні підвищення загального антиоксидантного статусу.

Оксид азоту як складова ендогенної системи захисту СОШ активує слизоутворення, покращує стан мікроциркуляторного русла, знижує продукцію прозапальних цитокінів, що визначає важливість визначення впливу еупатіліну на стан NO-системи (Пасечников ВД, 2014; Zamani S, et al., 2019). У пацієнтів I-A підгрупи, які отримували ІПП, через 1,5 міс. спостереження виявлено зменшення активності iNOS у 1,8 раза ($0,35 \pm 0,03$ проти $0,63 \pm 0,10$ мкмоль/г·л; $p < 0,001$), концентрації пероксинітритів у 1,3 раза ($7,27 \pm 2,81$ проти $9,70 \pm 2,88$ мкмоль/л; $p < 0,001$) на фоні тенденції до зростання активності eNOS у сироватці крові. Призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної терапії через 14 днів і через 1,5 міс. сприяє зниженню активності iNOS у 1,8 раза ($0,35 \pm 0,06$ проти $0,65 \pm 0,05$ мкмоль/г·л; $p < 0,002$) та у 2,7 раза ($0,24 \pm 0,05$ мкмоль/г·л; $p < 0,001$), концентрації пероксинітритів у 1,4 раза ($6,80 \pm 2,54$ проти $9,80 \pm 2,87$ мкмоль/л; $p < 0,003$) та у 1,7 раза ($5,69 \pm 1,98$ мкмоль/л; $p < 0,001$) відповідно на фоні зростання активності eNOS у сироватці крові через 14 днів у 1,3 раза ($0,055 \pm 0,004$ мкмоль/г·л проти $0,042 \pm 0,003$ мкмоль/г·л; $p < 0,03$). Додатковий позитивний ефект еупатіліну в комплексному лікуванні НПЗЗ-гастропатії, неасоційованої з H. pylori, підтверджувався нижчими у 1,4 раза ($p < 0,02$) показниками активності iNOS концентрації пероксинітритів у сироватці крові у хворих I-B підгрупи порівняно з I-A підгрупою у 1,2 раза та 1,3 раза ($p < 0,001$) відповідно через 14 та 45 днів лікування.

У хворих II-A підгрупи на фоні АГБТ через 14 днів встановлено зниження активності iNOS у 1,4 раза ($0,68 \pm 0,07$ проти $0,93 \pm 0,08$ мкмоль/г·л; $p < 0,001$), зменшення концентрації пероксинітритів у сироватці крові у 1,3 раза ($10,20 \pm 2,69$ проти $13,71 \pm 1,63$ мкмоль/л; $p < 0,001$) та через 1,5 міс. – у 1,7 раза ($8,56 \pm 2,47$ мкмоль/л; $p < 0,003$) порівняно з вихідними даними. Призначення еупатіліну на фоні ерадикаційної терапії дозволило досягти більш значущої позитивної динаміки показників NO-системи. Так, через 14 днів та 1,5 міс. спостереження активність iNOS знизилась у 1,7 раза ($0,58 \pm 0,10$ проти $1,02 \pm 0,21$ мкмоль/г·л; $p < 0,001$) та 3,0 раза ($0,34 \pm 0,06$ мкмоль/г·л; $p < 0,001$), концентрація пероксинітритів у сироватці крові зменшилась у 1,4 раза та 2,0 раза ($6,41 \pm 1,68$ проти $13,36 \pm 2,56$ мкмоль/л; $p < 0,001$) на фоні зростання активності eNOS у 1,5 раза ($0,058 \pm 0,004$ проти $0,038 \pm 0,005$ мкмоль/г·л; $p < 0,01$).

Про додатковий ендотелійпротективний ефект еупатіліну у хворих II-B підгрупи свідчать нижчі у 1,17 раза ($p < 0,02$) показники активності iNOS на фоні зростання eNOS у 1,3 раза ($p < 0,03$) та зниження вмісту пероксинітритів у 1,4 раза ($p < 0,01$) у сироватці крові порівняно з пацієнтами II-A підгрупи через 14 днів лікування. Подібні зміни встановлені через 1,5 міс., що підтверджувалось нижчими показниками активності iNOS у 1,6 раза ($p < 0,005$), вмісту пероксинітритів у 2,0 раза ($p < 0,001$) у сироватці крові хворих II-B підгрупи порівняно з відповідними показниками II-A підгрупи. Таким чином, за рахунок антиоксидантних та протизапальних ефектів еупатіліну встановлено відновлення NO-системи у хворих на НПЗЗ-гастропатію похилого віку з супутньою ІХС.

У хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з *H. pylori*, на фоні кислотосупресивної терапії, за даними верхньої ендоскопії, встановлено зменшення ступеня ерозивно-виразкових ушкоджень за шкалою Lanzascore у 1,5 раза ($1,83 \pm 0,16$ проти $2,69 \pm 0,31$ бали; $p < 0,02$), у пацієнтів I-Б підгрупи на фоні прийому еупатіліну досліджуваний показник зменшився у 2,3 раза ($1,20 \pm 0,19$ проти $2,78 \pm 0,53$ бали; $p < 0,001$). В структурі морфологічних змін у більшості пацієнтів I-A та I-Б підгруп на фоні лікування виявлено зменшення кількості ерозій, відсутність виразкових ушкоджень, зниження активності запального процесу в СОШ, гіперплазії, однак у хворих I-Б підгрупи динаміка досліджуваних показників мала більш значущий характер за рахунок зниження інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами та мононуклеарами у 1,12 раза ($1,49 \pm 0,03$ проти $1,68 \pm 0,08$ бали; $p < 0,05$) та у 1,4 раза ($1,09 \pm 0,05$ проти $1,54 \pm 0,07$ бали; $p < 0,001$) порівняно з хворими I-A підгрупи. Під впливом еупатіліну на фоні ІПП при гістологічному вивченні СО антрального відділу шлунка встановлені зменшення дифузної запальної інфільтрації власної пластинки СО, регенеративні зміни покрівного та залозистого епітелію у вигляді фовеолярної гіперплазії, помірне слизоутворення та зменшення набряку строми власної пластинки СОШ на фоні нормалізації розмірів просвіту капілярів, відсутності еритроцитарного складжу.

На фоні АГБТ встановлено зменшення ступеня ерозивно-виразкових ушкоджень за шкалою Lanzascore у 1,5 раза ($2,25 \pm 0,22$ бали проти $3,51 \pm 0,42$ бали; $p < 0,02$), у пацієнтів II-Б підгрупи – у 2,4 раза ($1,45 \pm 0,27$ бали проти $3,49 \pm 0,50$ бали; $p < 0,01$). У хворих обох груп на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, похилого віку з супутньою ІХС після лікування встановлено зниження ступеня інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами, мононуклеарними клітинами, однак достовірна позитивна динаміка досліджуваних показників встановлена через 1,5 міс. у хворих II-Б підгрупи, у яких ступінь інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами зменшився у 2,3 раза ($1,19 \pm 0,23$ бали проти $2,72 \pm 0,65$ бали; $p < 0,05$), мононуклеарами – у 1,7 раза ($1,22 \pm 0,15$ бали проти $2,54 \pm 0,45$ бали; $p < 0,01$). За результатами морфологічних досліджень біоптатів СОШ у хворих II-Б підгрупи через 1,5 міс. встановлені слабковиражена нейтрофільна інфільтрація, відсутність фовеолярної гіперплазії на фоні підвищеного слизоутворення та нормалізації складових мікроциркуляторного русла.

Отже, еупатілін покращує репаративні процеси СОШ, впливаючи на основні механізми ерозивно-виразкового ушкодження СОШ за рахунок зменшення інтенсивності запального процесу, посилення слизоутворення на фоні нормалізації процесів мікроциркуляції.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС шляхом вивчення

патогенетичних механізмів синтропії та розробки лікувальних комплексів задля корекції виявлених порушень з включенням цитопротектору – еупатіліну.

1. *H. pylori*, тривалість та доза одночасного прийому НПЗЗ, наявність виразкової хвороби в анамнезі є визначальними факторами клінічних проявів НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС (стенокардія напруги II ФК). Абдомінальний больовий та диспепсичний синдроми мали помірну інтенсивність, однак у хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, відповідні показники були вищими у 1,4 рази ($p < 0,05$) та у 1,6 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими із *H. pylori*-негативним статусом.
2. Зниження резистентності слизового бар'єра у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку за відсутності інфікування *H. pylori* характеризується зростанням концентрації NANA у 1,4 рази ($p < 0,001$) та зниженням вмісту фукопротеїдів у сироватці крові у 1,9 рази, а на фоні інфікування *H. pylori* – у 1,6 рази та у 2,3 рази ($p < 0,001$) відповідно. Активація оксидативного стресу не залежала від *H. pylori*-статусу та супроводжувалась зростанням концентрації ТБК-реактантів у сироватці крові у 1,9 рази на фоні зниження активності каталази у 1,5 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з відповідними показниками практично здорових.
3. У хворих на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, з супутньою ІХС активність iNOS була вищою у 1,3 рази ($p < 0,02$) на фоні збільшення концентрації пероксинітриту у сироватці крові у 1,4 рази ($p < 0,01$) порівняно з *H. pylori*-негативними хворими, що доводить важливу роль *H. pylori* в патогенезі ендотеліальної дисфункції. Ступінь структурних змін СОШ залежав він інфікування *H. pylori* та характеризувався наявністю запальної інфільтрації власної пластинки, фовеолярною гіперплазією, зниженим слизоутворенням та порушенням мікроциркуляції.
4. Тяжкість ерозивно-виразкових уражень СОШ за шкалою Lanzascor у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку визначається віком пацієнтів ($r = 0,69$; $p = 0,027$), кількістю та тривалістю прийому НПЗЗ ($r = 0,72$, $p = 0,025$; $r = 0,63$ $p = 0,047$), інфікуванням *H. pylori* ($\phi = 3,314$; $p < 0,05$), підвищеною концентрацією NANA ($r = 0,71$; $p = 0,017$) та збільшеною активністю iNOS у сироватці крові ($r = 0,63$; $p = 0,030$), ступенем інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами ($r = 0,72$; $p = 0,027$) на фоні зворотного кореляційного зв'язку зі зниженою активністю каталази ($r = -0,41$; $p = 0,030$) та eNOS ($r = -0,48$; $p = 0,031$).
5. Призначення eupatilinu на фоні АГБТ та базисного лікування хворим на НПЗЗ-гастропатію, асоційовану з *H. pylori*, з супутньою ІХС похилого віку через 14 та 45 днів комбінованої терапії сприяє зменшенню інтенсивності епігастрального болю у 1,9 рази ($p < 0,05$) та у 2,8 рази ($p < 0,01$) відповідно. Через 1,5 місяці комбінованої терапії встановлено зниження деградації сіалопротеїдів у 1,2 рази ($p < 0,05$) на фоні зростання вмісту фукопротеїдів у 1,5 рази ($p < 0,02$), зменшення у 1,5 рази ($p < 0,02$) концентрації ТБК-активних продуктів та зростання у 1,2 рази ($p < 0,05$) активності каталази у сироватці крові, відновлення потенціалу NO-системи за рахунок зниження активності iNOS у 1,6 рази ($p < 0,005$), вмісту пероксинітритів у 2,0 рази ($p < 0,001$) у сироватці крові. Eupatilin на фоні АГБТ прискорює досягнення клініко-ендоскопічної ремісії через $(4,1 \pm 0,3)$ доби проти

(5,9±0,6) доби ($p<0,05$) та ерадикацію *H. pylori* у 90% проти 82,6% пацієнтів, які отримували АГБТ відповідно.

6. Еупатилін на фоні кислотосупресивної терапії та базисного лікування через 1,5 місяця спостереження у хворих на НПЗЗ-гастропатію, неасоційовану з *H. pylori*, з супутньою ІХС похилого віку відтворює цитопротективний ефект, пригнічуючи деполімеризацію глікопротеїнів слизу (зниження у 1,2 раза вмісту NANA на фоні зростання концентрації фукопротеїдів у 1,3 раза ($p<0,01$) у сироватці крові), нормалізуючи показники активності оксидативного стресу та виявляючи ендотелій-протективний ефект за рахунок зниження активності іNOS у сироватці крові у 1,4 рази ($p<0,02$) та зменшення концентрації пероксинітритів у 1,3 рази ($p<0,001$).
7. Призначення eupatilinu на фоні кислотосупресивної або АГБТ сприяло зниженню ступеня тяжкості ерозивно-виразкових уражень СОШ за шкалою Lanzascore у 1,5 раза ($p<0,02$) та у 2,4 раза ($p<0,01$) відповідно. Еупатилін на фоні прийому ППП сприяє нормалізації структурних змін СОШ, зменшуючи інфільтрацію СОШ поліморфноядерними лейкоцитами та мононуклеарами у 1,2 раза ($p<0,05$) та у 1,4 раза ($p<0,01$) відповідно, відновлює слизоутворення та мікроциркуляцію. У хворих, які отримували eupatilinu на фоні АГБТ, ступінь інфільтрації СОШ поліморфноядерними лейкоцитами та мононуклеарами зменшився у 2,3 раза ($p<0,05$) та у 1,7 раза ($p<0,01$) відповідно на фоні відсутності фовеолярної гіперплазії, набряку СО, підвищеного слизоутворення, нормалізації складових мікроциркуляторного русла.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку задля первинної та вторинної профілактики ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ доцільно проводити обстеження на наявність інфікування *H. pylori* перед призначенням НПЗЗ.
2. Задля оцінки ступеня тяжкості ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку доцільно визначати показники NO-системи, а саме активність іNOS, eNOS та концентрацію пероксинітритів у сироватці крові.
3. Із метою лікування ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ, підвищення ступеня ерадикації *H. pylori* та резистентності слизового бар'єра гастродуоденальної зони, антиоксидантного потенціалу за одночасної корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку доцільно призначати eupatilinu 60 мг по 1 табл. 3 рази на добу за 20-30 хв. до їжі тривалістю 28 днів на фоні кислотосупресивної терапії або АГБТ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Сучасна гастроентерологія. 2020;2(112):24-9. *(Здобувачем проведено*

літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів).

2. Скрипник ІМ, Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Акімов ОЄ, Якимішина ЛІ. Вплив еупатиліну на показники ендотеліальної дисфункції у хворих на НПЗЗ-гастропатії з супутньою ішемічною хворобою серця. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):162-6. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту).*
3. Пархоменко ВВ, Гопко ОФ, Скрипник ІМ. Підвищення ефективності антиоксидантної та цитопротекторної терапії у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;1(69):111-4. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту).*
4. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Старченко П, Гопко ОФ. Особливості пошкодження слизової оболонки шлунку у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ішемічною хворобою серця та шляхи їх корекції. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;2(70):70-5. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту).*
5. Пархоменко ВВ, Скрипник ІМ, Гопко ОФ. Взаємозв'язок патогенетичних механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку із супутньою ішемічною хворобою серця. Сімейна медицина. 2020;3(88):80-3. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, аналіз та статистична обробка результатів, написання тексту).*
6. Skrupnyk I, Parkhomenko V, Gopko O. The effects of Eupatilin of NSAID-gastropathy associated with *H. pylori*. (Abstracts EHMSG – 33rd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer (Virtual Conference; September 12, 2020). Helicobacter. 2020;25(1):33. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, аналіз результатів, написання тексту).*
7. Пархоменко В.В. Оптимізація лікування НПЗЗ-гастропатій у хворих з ішемічною хворобою серця. Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення. Мат. наук.-практ. конф. молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки (22 травня 2020 р., Харків). Харків, 2020:33.
8. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Пархоменко ВВ, Приходько НП. Спосіб оптимізації лікування НПЗЗ-гастропатії, асоційованої з *Helicobacter pylori*, у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я 2020. №118-2020 - Випуск 4 з проблеми «Терапія». К.; 2020. 4 с.

АНОТАЦІЯ

Пархоменко В.В. Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. - Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, Полтава, 2021.

Дисертація присвячена вивченню клініко-патогенетичних особливостей НПЗЗ-гастропатій у хворих похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця та розробці ефективних методів корекції з призначенням препарату цитопротекторної дії – еупатіліну на фоні кислотосупресивної або ерадикаційної терапії.

Визначальними чинниками клінічних проявів НПЗЗ-гастропатії є інфікування *H. pylori*, тривалість та доза одночасного прийому аспірину та інших НПЗЗ, наявність виразкового анамнезу. Встановлена залежність характеру змін резистентності слизового бар'єра слизової оболонки шлунка, активності оксидативного стресу, ступеня ендотеліальної дисфункції від асоціації з *H. pylori*, що визначає ступінь тяжкості морфологічних проявів ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка.

Доведена доцільність призначення еупатіліну на фоні кислотосупресивної або антигелікобактерної терапії з метою лікування ерозивно-виразкових уражень у пацієнтів похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця за рахунок впливу препарату на патогенетичні ланки НПЗЗ-гастропатії.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, гастропатія, ішемічна хвороба серця, похилий вік, патогенез, лікування.

АННОТАЦІЯ

Пархоменко В.В. Клинико-патогенетические особенности и лечение гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами, у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста. - Рукопись.

Дисертація на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. - Украинская медицинская стоматологическая академия МЗ Украины, Полтава, 2021.

Дисертація посвящена изучению клинико-патогенетических особенностей НПВС-гастропатий у больных пожилого возраста с сопутствующей ишемической болезнью сердца и разработке эффективных методов коррекции с включением препарата цитопротективного действия - eupatilina на фоне кислотосупрессивной или эрадикационной терапии.

Определяющими факторами клинических проявлений НПВП-гастропатий являются инфицирование *H. pylori*, продолжительность и доза одновременного приема аспирина и других НПВС, наличие язвенного анамнеза. Установлена зависимость характера изменений резистентности слизистого барьера слизистой оболочки желудка, активности оксидативного стресса, степени эндотелиальной дисфункции от ассоциации с *H. pylori*, что определяет степень тяжести морфологических проявлений эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка.

Доказана целесообразность назначения eupatilina на фоне кислотосупрессивной или антигелікобактерной терапии с целью лечения эрозивно-язвенных поражений у пациентов пожилого возраста с сопутствующей ишемической

болельню сердца за счет влияния препарата на патогенетические звенья НПВС-гастропатии.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, гастропатия, ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, патогенез, лечение.

SUMMARY

Parkhomenko V.V. Clinical and pathogenetic features and treatment of gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with ischemic heart disease. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 – Internal diseases. – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2021.

The dissertation is devoted to the study of clinical and pathogenetic features of NSAID gastropathies in elderly patients with concomitant ischemic heart disease and the development of effective methods of correction with the inclusion in acid-suppressive and eradication therapy of the cytoprotective drug – eupatilin.

The study involved 125 patients, who were under observation in the gastroenterology department of Poltava Regional Clinical Hospital for War Veterans, including 9 (7.2%) women and 116 (92.8%) men, the average age of patients was 71.5 ± 6.2 years.

The patients underwent general clinical examination, assessment of gastric mucosa (GM) mucus-producing function: concentration of N-acetylneuraminic acid (NANA) and fucoproteins in the blood serum, free radical oxidation (content of TBA reactive products), antioxidant protection system state (catalase activity), NO system (peroxynitrites level and iNOS, eNOS activity in the blood serum), instrumental examination (upper endoscopy with GM biopsy followed by histological examination), H. pylori antigen test in faeces; mathematical and statistical analysis of the results.

H. pylori, NSAIDs duration and doses, peptic ulcer disease history were determining factors in the clinical manifestations of NSAID gastropathy in elderly patients with concomitant ischemic heart disease (IHD). Abdominal pain and dyspeptic syndromes were moderate intensity, but in patients with NSAID gastropathy associated with H. pylori, the corresponding rates were 1.4 times higher ($p < 0.05$) and 1.6 times higher ($p < 0.05$) compared with H. pylori-negative patients. The decrease in mucosal barrier resistance in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease in the absence of H. pylori was characterized by 1.4-fold increased NANA concentration ($p < 0.001$) and 1.9-fold decreased serum fucoproteins content, and in patients with H. pylori infection – 1.6-fold and 2.3-fold ($p < 0.001$), respectively. Oxidative stress activation did not depend on H. pylori status and was accompanied by 1.9-fold increased TBA reactive products concentration in the blood serum with simultaneous 1.5-fold decreased catalase activity ($p < 0.001$) compared with the corresponding values of almost healthy individuals. In patients with NSAID gastropathy associated with H. pylori, with concomitant ischemic heart disease, the iNOS activity was 1.3 times higher ($p < 0.02$) compared with H. pylori-negative patients and peroxynitrite concentration in the blood serum was 1.4-fold increased ($p < 0.01$), which proves the important role of H. pylori in the pathogenesis of endothelial dysfunction.

The severity of GM erosive-ulcerative lesions according to Lanzascore in elderly patients with NSAID gastropathy and concomitant ischemic heart disease was determined

by patients' age ($r=0.69$; $p=0.027$), the number and duration of NSAIDs ($r=0.72$; $r=0.63$; $p=0.025$), the presence of *H. pylori* ($\phi=3.314$; $p<0.05$), increased NANA concentration ($r=0.71$; $p=0.017$) and increased serum iNOS activity ($r=0.63$; $p=0.030$), the degree of GM infiltration by polymorphonuclear leukocytes ($r=0.72$; $p=0.027$) against the background of inverse correlation with reduced catalase activity ($r=-0.41$; $p=0.030$) and eNOS ($r=-0.48$; $p=0.031$). Administration of eupatilin together with antihelicobacter therapy (AHBT) in elderly patients with NSAID gastropathy associated with *H.pylori* and concomitant ischemic heart disease after 14 and 45 days of combined therapy helped to reduce the intensity of epigastric pain in 1.9 times ($p<0.05$) and 2.8 times ($p <0.01$), respectively. After 1.5 months of complex therapy, the sialoproteins degradation was 1.2-fold reduced ($p<0.05$) while fucoprotein's content was 1.5-fold increased ($p<0.02$), TBA reactive products concentration – 1.5-fold decreased ($p<0.02$), and 1.2-fold increased serum catalase activity ($p<0.05$); recovery of the NO system by reducing iNOS activity by 1.6-fold ($p<0.005$), peroxy-nitrite content in 2.0 times ($p<0.001$) in the blood serum. Combined treatment with eupatilin and AHBT accelerated the achievement of clinical and endoscopic remission after (4.1 ± 0.3) days versus (5.9 ± 0.6) days ($p<0.05$) and eradication of *H.pylori* in 90% versus 82.6% of patients who received AHBT alone, respectively. After 1.5 months of treatment in elderly patients with NSAID gastropathy *H.pylori*-negative with concomitant ischemic heart disease, eupatilin showed the cytoprotective effect, inhibiting the depolymerization of mucus glycoproteins (1.2-fold decreased NANA content on the background of increased concentration of fucoproteins in 3 times ($p<0.01$) in the blood serum, normalizing the activity of oxidative stress and showing endothelium-protective effect by reducing the iNOS activity in the blood serum in 1.4 times ($p<0.02$) and reducing the peroxy-nitrites concentration in 1.3 times ($p<0.001$). In elderly patients with NSAID gastropathy with concomitant ischemic heart disease the severity of GM erosive-ulcerative lesions according to Lanzascore decreased in 1.5 times ($p<0.02$) during treatment, regardless of *H.pylori* status. The eupatilin appointment helped to reduce the GM infiltration with polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells in 1.6 times ($p<0.05$), to restore mucus formation and microcirculation, to reduce the edema of the lamina propria stroma.

Thus, the dissertation presents a theoretical generalization and a new solution of the scientific problem, which is to increase the effectiveness of NSAID gastropathy treatment in elderly patients with concomitant ischemic heart disease by studying the pathogenetic mechanisms of syntropy and development of therapeutic complexes for these disorders correction with cytoprotector – eupatilin.

Key words: NSAID gastropathy, ischemic heart disease, elderly patients, pathogenesis, cytoprotection, eupatilin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГБТ	- антигелікобактерна терапія
АСК	- ацетилсаліцилова кислота
ВАШ	- візуально-аналогова шкала
ГДЗ	- гастродуоденальна зона
ІПП	- інгібітори протонної помпи

ІХС	- ішемічна хвороба серця
НПЗЗ	- нестероїдні протизапальні засоби
СО	- слизова оболонка
СОШ	- слизова оболонка шлунка
ТБК	- тіобарбітурова кислота
eNOS	- ендотеліальна NO-синтаза
iNOS	- індуцибельна NO-синтаза
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
NANA	- ацетилнейрамінова кислота
NO	- оксид азоту
NOS	- NO-синтаза

Підписано до друку 10.03.2021 р.
Папір офсетний. Друк трафаретний.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Формат 60×84/16. Зам. № 923.

Виготовлювач: ТОВ “Фірма “Техсервіс”.
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. В. Міщенко, 2.
Тел.: (0532) 56-36-71.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
серія ДК № 4421 від 16.10.2012 р.