

УДК 616.33 – 002.44

Скрипник І. М., Непорада К. С., Голко О. Ф.

**РОЛЬ СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗІ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ  
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ**

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

olgopko@gmail.com

Стаття містить результати досліджень НДР «Розробка нових методів профілактики, лікування та реабілітації захворювань органів травлення у хворих з поліморбідною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синтропії», № державної реєстрації 0111 U 004881.

Пептична виразка (ПВ) шлунка та дванадцятипалої кишки відноситься до найбільш актуальних проблем сучасної гастроентерології, займаючи одне з провідних місць серед гастроентерологічних захворювань і має надзвичайне медико-соціальне значення та виявляється у 8–10% дорослого населення працездатного віку. У країнах СНД за останні 15 років реєструється збільшення абсолютного і відносного числа хворих з ускладненим перебігом пептичної виразки дванадцятипалої кишки більше, ніж у 2,5 рази [6, 19, 22].

З сучасних позицій, ПВ розглядається як поліетіологічне, генетично та патогенетично неоднорідне захворювання. Основними етіологічними факторами виразкоутворення в гастродуоденальній зоні (ГДЗ) є спадкова схильність до ПВ, інфікованість *Helicobacter pylori* (НР), типи нервової та ендокринної регуляції, імунний статус цитокінового профілю, нейроімуноендокринні порушення [15].

Сучасні погляди на етіологію та лікування цього захворювання визначені доведенням ролі інфікування НР як основної причини виразкової хвороби (ВХ). Це відкриття підштовхнуло багатьох фахівців до висновку, що психологічні фактори і, зокрема, гострий та хронічний стрес не є важливими ланками в патогенезі даного захворювання. Однак статистичні дані свідчать, що психоемоційний стрес може викликати ВХ навіть за відсутності інфекції НР, підтверджуючи поліетіологічну модель етіології ПВ. Психологічний стрес серед інших факторів ризику може функціонувати як кофактор з інфекцією НР, посилюючи інфікування та колонізацію шлунку НР. Так, у мишей, інфікованих НР, під впливом хронічного стресу встановлені більш тяжкі ураження слизової оболонки ГДЗ, ніж у тварин під впливом стресу без інфікування НР [14–16].

Останніми роками відбувається ренесанс вивчення впливу психологічного стресу як важливого фактору виразкоутворення ГДЗ, в патогенезі якого важливу роль займають психоемоційні та психосоціальні фактори, такі як фізичні (травма, тривалий больовий синдром) і психологічні (страх, занепоко-

єння, невпевненість, соціальна дезадаптація), що характеризуються непередбачуваністю та неконтрольованістю [18, 20]. Безпосередній вплив стресорних чинників на перебіг виразкової хвороби підтверджується значним зростанням даної патології під час військових конфліктів, економічної депресії, природних катаклізмів (після землетрусу в Японії в 2011 році кількість хворих на ВХ зросла більше ніж, у 2 рази) [17, 19]. Проблема стресу в теперішній час має три пов'язаних між собою складових, а саме: стрес як ланка в механізмі адаптації, стрес як складова в патогенезі захворювань та адаптація до стресорних впливів [2].

У світлі останніх уявлень патогенез ПВ визначається як наслідок дисбалансу внутрішньоклітинних факторів, трофічних порушень в клітинах, що призводить до зміщення шлункового гомеостазу. У зв'язку з цим необхідно зупинитись на деяких метаболічних порушеннях, що розвиваються в стінці шлунка і дванадцятипалої кишки в умовах хронічного стресу, таких як: зміни біогенних амінів, деградація мукопротеїнів, активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), порушення мікроциркуляції, які визначають фізіологічну резистентність слизової оболонки шлунка (СОШ).

СОШ постійно піддається впливу потенційно шкідливих речовин таких як хлористоводнева кислота, пепсин, жовчні кислоти, харчові інгредієнти, бактеріальні продукти та препарати, які визначають патогенез ПВ, за рахунок активації кислотопродукції, секреції пепсину, пригнічення мікроциркуляції в СОШ, синтезу ендогенних простагландинів, інгібування продукції та проліферації клітин на тлі порушення моторики шлунка.

В реалізації стресорної відповіді провідна роль належить гіпоталамо-ретикулярним структурам мозку, які тісно взаємодіють з гіпокампом і складають єдину гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальну систему, яка безпосередньо впливають на нейроендокринну регуляцію синтезу біологічно активних речовин, хлористоводневої кислоти, процесів мікроциркуляції та імунного захисту слизового бар'єра ГДЗ, моторної функції шлунка [12]. В патогенезі ПВ важливе місце належить вегетативній дисфункції, яка характеризується зниженою вагусною активністю на тлі зростання тonusу симпатичного відділу вегетативної нервової сис-

теми, що сприяє порушенню нейрогуморальної та нейром'язової активності шлунка [1,11].

Надмірний синтез хлористоводневої кислоти вважається найважливішим фактором ульцерогенезу, що визначає сучасну кислотосупресивну терапію. Однак, ураження шлунка, зумовлене, зокрема, стресом, може розвиватися і при його зниженій секреторній функції. Це дозволяє припустити, що участь гістаміну в розвитку дистрофії в слизовій оболонці не залежить від секреторної функції СОШ, а скоріше зумовлено його дією на метаболізм в тканинах, враховуючи здатність гістаміну активізувати аденілциклазну систему і проникність мембрани клітини для йонів водню [5].

Важливе значення в процесах цитопротекції за умов дії хронічного стресу має баланс захисних факторів, серед яких одними з найбільш важливих визнана продукція повноцінних муцинів (глікопротеїнів), склад і властивості яких визначає стан слизового бар'єра на поверхні епітеліальних клітин. Можливість протидіяти кислотно-пептичному впливу у гелю вища, ніж у самих клітин, що визначає його важливе фізіологічне значення [21]. Склад шлункового слизу визначається речовинами двох груп: глікозаміногліканами (їх вміст корелює з секрецією пепсину) та глікопротеїнами, які розподіляються на нейтральні (фукозу) та кислі (сульфоглікопротеїни та сіаломуцини) глікопротеїни. Найбільш важливою серед сіалових кислот є N-ацетилнейрамінова кислота (NANA), яка забезпечує властивість шлункового слизу утворювати водонерозчинне віскозно-желатинове покриття СОШ та забезпечує стійкість епітелію до ушкоджуючої дії пептичного протеолізу [13]. Під впливом стресорних факторів відбувається деструкція сполучнотканинних структур СОШ, про що свідчить вірогідне зростання концентрації NANA в сироватці крові [3,9]. Вірогідний характер змін рівня екскреції NANA і фукози з сечею ймовірно зумовлений різним ступенем функціональної активності лізосом сполучної тканини, що пов'язано із значно вираженими змінами проникності мембран лізосом до власних гідролаз внаслідок деструкції захисних мукополісахаридних шарів, а також синтезом дефектних гідролітичних ферментів, що обумовлено активацією адрено- та холіноргічних рецепторів, впливом серотоніну, простагландинів, секретину [10].

Подібні порушення біосинтезу глікопротеїнів пов'язані з секрецією „незрілих” глікопротеїнів, що характеризуються низьким вмістом гексозамінів – моносахаридів, які забезпечують прикріплення олігосахаридного ланцюга до поліпептидного корпусу. „Незрілі” глікопротеїни не забезпечують адекватний рівень фізико-хімічних властивостей глікопротеїнового гелю, який покриває поверхню слизової оболонки, що сприяє її ушкодженню агресивними факторами шлункового вмісту [21,22].

Оксидативний стрес – один з універсальних механізмів ушкодження клітин, але разом з тим це необхідна стадія низки синтезів і метаболічних шляхів їх нормального функціонування. Продукти ПОЛ за підвищення їхньої концентрації в тканинах виступають у ролі первинного медіатора стресу, запускаючи весь механізм адаптаційної реакції організму на екстремальний вплив. З іншого боку, за тривалих і тяжких стресів різко виражена гіперкатехоламінемія зумовлює вторинну активацію ПОЛ в органах-мішенях і біологічних рідинах, зумовлюючи деструкцію біомембран та порушення їхньої проникності [4].

У процесі розвитку експериментальної виразки шлунка різко підвищується інтенсивність ліпопероксидації, яка є універсальним механізмом ушкодження клітинних мембран. Активація процесів пероксидації підтверджувалась вірогідним зростанням вмісту ТБК-активних продуктів на тлі зниження антиоксидантної активності внаслідок перерозподілу антиоксидантів в організмі, порушення їх всмоктування, підвищеного катаболізму в вогнищі ураження. Попередня адаптація до стресорних впливів за експериментальної виразки шлунка сприяє активації антиоксидантних систем організму на тлі пригнічення ліпопероксидації, що забезпечує попередження ушкодження клітин СОШ, розвиток запального процесу, вазоконстрикцію, і відповідно, апоптоз клітин [7].

Морфологічним субстратом за експериментальної ПВ є значні ушкодження СОШ, що характеризуються деструкцією і розширенням діаметру фундальних залоз шлунка, дилатацією судин мікроциркуляторного русла та потовщенням стінок судин підслизової основи і інших оболонок. Виявлена значна кількість парієтальних клітин, що знаходяться в стані нерізко вираженого некробіозу, відзначається розширення міжзалозистого простору та наявність в ньому сполучної тканини. Виявлені структурні зміни свідчать про пригнічення регіонарної мікроциркуляції, що доводить суттєву роль гіпоксії в ульцерогенезі [8].

Таким чином, стресові фактори відіграють важливу роль в патогенезі ураження слизового бар'єра ГДЗ, впливаючи на головні фактори шлункового гомеостазу.

**Перспектива подальших досліджень:** активне вивчення зв'язку між стресом та різними захворюваннями травної системи, включаючи гастро-езофагеальну рефлюксну хворобу, функціональні порушення шлунка та кишечника, відкриває безліч терапевтичних шляхів для майбутнього в гастроентерології.

## Література

1. Antonyan V.V. Osobennosti vehetatyvnogo statusa u bol'nykh hastroduodenal'nymy erozyyamy / V.V. Antonyan, A.A. Panov, S.V. Antonyan // Astrakhansky medytsynsky zhurnal. – 2011. – T. 6, № 1. – S. 135-139.
2. Batoryova A.N. Rol' stressa y adaptatsyy v razvytyy erozyvno-yazvennykh povrezhdeny zheludochno-kyshechnogo trakta (obzor lyteratury) / A.N. Batoryova, H.S. Berdalyna // Vestnyk KazNMU. – 2014. – № 2 (92). – S. 24-25.
3. Gopko O.F. Zakhysnyy efekt poperedn'oyi adaptatsiyi do stresornykh vplyviv na rezystentnist' slizovoho bar'yera shlunka za eksperymental'noyi peptychnoyi vyrazky / O.F. Gopko // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. – 2008. – T. 8, Vyp. 3 (23). – S. 77-78.
4. Zenkov N.K. Okyslytel'nyy stress: Byokhymychesky y patofyziolohychesky aspekti / N.K. Zenkov, V.Z. Lankyn, E.B. Men'shchikova. – M.: MAYK "Nauka ynterperyodyka", 2001. – 343 s.
5. Marakhovskyy Yu.Kh. Dostyzenyya v tsytoprotektsyy slyzystoy obolochky zheludka (2016): analytychesky obzor / Yu.Kh. Marakhovskyy, K.Yu. Marakhovskyy // Lechebnoe delo. – 2016. – № 3 (49). – S. 47-55.
6. Nakaz MOZ Ukrayiny № 613 vid 03.09.2014 «Unifikovany klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) medychnoyi dopomohy «Peptychna vyrazka shlunka ta dvanadtsyatypaloyi kyshky». – K., 2014. – 30 s.
7. Naporada K.S. Vplyv poperedn'oyi adaptatsiyi na patohenez peptychnoyi vyrazky / K.S. Naporada, O.F. Hopko, I.M. Skrypnyk // Zaha'na patolohiya ta patolohichna fiziolohiya. – 2007. – T. 2, № 3. – S. 38-41.
8. Skrypnyk I.M. Morfolohichni zminy slizovoyi obolonky shlunka u shchuriv za poperedn'oyi adaptatsiyi do khronichnykh stresornykh chynnykiv / I.M. Skrypnyk, O.F. Gopko // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. – 2010. – T. 10, Vyp. 1 (129). – S. 73-76.
9. Tarasenko L.M. Vplyv poperedn'oyi adaptatsiyi do korotkykh stresornykh chynnykiv / L.M. Tarasenko, K.S. Naporada, I.M. Skrypnyk, O.F. Hopko // Problemi, dostyzenyya y perspektivi razvytya medyko-byolohycheskykh nauk y praktycheskoho zdavookhranenyia. Trudi Krymskoho hosud. med. unyversyteta ym. S.Y. Heorhyevskoho. – 2006. – T. 142, ch. 3. – S. 252-253.
10. Tarasenko L.M. Korektsiya L-arhininom ushkodzhen' klityn shlunka za peptychnoyi vyrazky / L.M. Tarasenko, K.S. Naporada, I.M. Skrypnyk // Ukr. biokhim. zhurn. – 2002. – T. 74, № 4a. – 106 s. (dodatok 1).
11. Chyzhykov D.A. Yazvennaya bolezn' zheludka y dvanadtsyatyperstnoy kyshky: fokus na ydyopatycheskye yazvy y vehetatyvnuyu rehulyatsyyu (obzor) / D.A. Chyzhykov, T.V. Kopytova, V.O. Borysov // Medytsynsky al'manakh. – 2016. – № 1 (4). – S. 34-38.
12. Bhatia V. Stress and the gastrointestinal tract / V. Bhatia, R.K. Tandon // J. of Gastroenterology and Hepatology. – 2005. – Vol. 20 (3). – P. 332-339.
13. Brittan M. Gastrointestinal stem cell / M. Brittan, N.A. Wright // J. Pathol. – 2002. – Vol. 197. – P. 492-509.
14. Guo G. Psychological stress enhances the colonization of the stomach by Helicobacter pylori in the BALB/c mouse / G. Guo, K.R. Jia, Y. Shi [et al.] // Stress: The International Journal on the biology of stress. – 2009. – Vol. 12 (6). – P. 478-485.
15. Hagymis K. Helicobacter pylori infection: new pathogenetic and clinical aspects / K. Hagymis, Z. Tulassay // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (21). – P. 6386-6399.
16. Herszjanyi L. Peptic ulcer disease and stress / L. Herszjanyi, M. Juhász, E. Mihály [et al.] // Orv Hetil. – 2015. – Vol. 156 (35). – P. 1426-1429.
17. Kanno T. Accommodation in a refugee shelter as a risk factor for peptic ulcer bleeding after the Great East Japan Earthquake: a case-control study of 329 patients / T. Kanno // J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 50 (1). – P. 1-10.
18. Koolhaas J.M. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept / J.M. Koolhaas, A. Bartolomucci, B. Buwalda [et al.] // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2011. – Vol. 35 (5). – P. 1291-1301.
19. Levenstein S. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of Helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / S. Levenstein, S. Rosenstock, R.K. Jacobsen [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – Vol. 13. – P. 498-506.
20. Melinder C. Decreased stress resilience in young men significantly increases the of subsequent peptic ulcer disease – a prospective study of 233 093 men in Sweden / C. Melinder // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 41 (10). – P. 1005-1015.
21. Modlin I. Gastric stem cells: an update / I. Modlin, M. Kidd, K.D. Lye [et al.] // Keio J. Med. – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 134-137.
22. Modlin I.M. Acid-related diseases: biology and treatment / I.M. Modlin, G. Sachs. – Philadelphia, 2004. – 538 p.
23. dc09-0545 (last access 09.06.2017).

УДК 616.33 – 002.44

### РОЛЬ СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗИ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Скрипник І. М., Непорада К. С., Гопко О. Ф.

**Резюме.** В статті наведені сучасні наукові дані щодо ролі стресових чинників в патогенезі пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки. Висвітлені механізми ураження слизового бар'єра гастродуоденальної зони за рахунок порушення вегетативної регуляції, деполімеразії мукопротеїнів слизового бар'єра шлунка, активації оксидативного стресу на тлі ураження мікроциркуляторного русла. Наведені дані доводять суттєву роль стресу як кофактору ульцерогенезу на тлі інфікування *Helicobacter pylori*.

**Ключові слова:** стрес, пептична виразка, патогенез, слизовий бар'єр шлунка.

УДК 616.33 – 002.44

### РОЛЬ СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Скрипник И. Н., Непорада К. С., Гопко А. Ф.

**Резюме.** В статье приведены современные научные данные о роли стрессовых факторов в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Освещены механизмы повреждения слизистого барьера гастродуоденальной зоны за счет нарушения вегетативной регуляции, деполимерации мукопротеинов слизистого барьера желудка, активации оксидативного стресса на фоне поражения микроциркуля-

торного руслу. Приведенные данные показывают существенную роль стресса как кофактора ульцерогенеза на фоне инфицирования *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** стресс, язва, патогенез, слизистый барьер желудка.

**UDC** 616.33 – 002.44

### **THE ROLE OF STRESS IN THE PATHOGENESIS OF PEPTIC ULCER OF THE GASTRODUODENAL ZONE**

**Skrypnyk I., Neporada K., Gopko O.**

**Abstract.** Peptic ulcer (PU) of the stomach and duodenum refers to the most urgent problems of modern gastroenterology. The main etiological factors of ulcer formation in the gastroduodenal zone (GDZ) are hereditary predisposition to PV, infection of *Helicobacter pylori* (HP), types of nervous and endocrine regulation, immune status of the cytokine profile, neuroimmunodocrine disorders. The direct influence of stress factors on the course of peptic ulcer is confirmed by the significant increase of this pathology during military conflicts, economic depression and natural disasters.

The article presents modern scientific data on the role of stress factors in the pathogenesis of PU of the stomach and duodenum. The mechanisms of damage to the mucous barrier of the GDZ due to the violation of autonomic regulation, depolymerization of mucoproteins of the mucous barrier of the stomach, activation of oxidative stress against the background of the lesion of the microcirculatory bed are discussed. The data presented show the essential role of stress as a cofactor of ulcerogenesis against the background of infection with HP.

In the implementation of the stress response, the leading role belongs to the hypothalamo-reticular structures of the brain that interact closely with the hippocampus and form a single hypothalamic-pituitary-adrenocortical system that directly affects neuroendocrine regulation of the synthesis of biologically active substances, hydrochloric acid, microcirculation processes and immune defense of the mucous GDZ, motor function of the stomach. Important in the processes of cytoprotection under the conditions of chronic stress is the balance of protective factors, among which one of the most important recognized products of high-grade mucins (glycoproteins), the composition and properties of which determines the condition of the mucosal barrier on the surface of the epithelial cells. Under the influence of stress factors, the destruction of the connective tissue structures of GDZ occurs, as evidenced by the likely increase in the concentration of N-acetylneuramic acid (NANA) in serum.

In the process of development of an experimental ulcer of the stomach, the intensity of lipoperoxidation is sharply increased, which is a universal mechanism of damage to cell membranes. The activation of peroxidation processes was confirmed by the probable increase in the content of TBK-active products against the background of a decrease in antioxidant activity due to redistribution of antioxidants in the body, violation of their absorption, increased catabolism at the centre of the lesion. The previous adaptation to the stressful effects of an experimental ulcer of the stomach promotes the activation of antioxidant systems of the body against the suppression of lipoperoxidation, which prevents the damage to the cells of the SBP, the development of the inflammatory process, vasoconstriction, and, accordingly, cell apoptosis.

The morphological substrate for experimental PU is a significant damage to GDZ, characterized by destruction and expansion of the diameter of the fundus glands of the stomach, dilatation of the vessels of the microcirculatory bed and thickening of the vessels of the submucosal vessels and other membranes. A significant number of parietal cells found in a state of unsteadily expressed necrobiosis have been detected, and the expansion of the interstitite space and the presence of connective tissue in it. The revealed structural changes indicate the suppression of regional microcirculation, which proves the essential role of hypoxia in ulcerogenesis.

Thus, stress factors play an important role in the pathogenesis of defeat of the mucosal barrier of GDZ, affecting the main factors of gastric homeostasis.

**Keywords:** stress, ulcer, pathogenesis, mucous barrier of stomach.

*Рецензент – проф. Потяженко М. М.*

**Стаття надійшла 10.08.2017 року**