



ISSN 2308-2097 (print)
ISSN 2518-7880 (online)

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



*60 років
славетного
шляху*



Том 58,
№ 3,
2024

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 58, № 3, 2024

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 58, № 3, 2024

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 61(091)

Видається за сприяння Громадської спілки
«Асоціація по вивченню та лікуванню
хвороб органів травлення» та
ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна
Тел.: +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com
https://gastro.zaslavsky.com.ua

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro.journal.ukr@gmail.com

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Зовнішні рецензенти:

проф. Абатуров О.Є., проф. Чухрієнко Н.Д.

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН
України», протокол № 6/1 від 30.07.2024 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220. Категорія А.

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 20330-10130ПР. Видано Державною реєстра-
ційною службою України 22.08.2013 р.

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,7.
Тираж 3 000 прим. Зам. 2024-gastro-93.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор —
Степанов Юрій Миронович,

директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія:

Bor Serhat, MD, DSc, PhD, Professor, Ege University School
of Medicine, Bornova (Izmir, Turkey)

Bruno Vincenzi, MD, DSc, PhD, Associate Professor in Medical
Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Височина І.Л., д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної
медицини ФПО Дніпровського державного медичного
університету (Дніпро, Україна)

Гайдар Ю.А., д.м.н., с.н.с., керівник лабораторії патоморфології
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Губська О.Ю., д.м.н., професор, завідувачка кафедри терапії,
інфекційних хвороб та дерматовенерології Інституту
післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця (Київ, Україна)

Діденко В.І., д.м.н., заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Dumitrascu Dan L., MD, DSc, PhD, AGAF, Iuliu Hațieganu University
of Medicine and Pharmacy (Romania)

Мосійчук Л.М., д.м.н., зав. відділом захворювань шлунка,
дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Осьодло Г.В., д.м.н., професор, начальник кафедри військової
терапії Української військово-медичної академії МО України
(Київ, Україна)

Потабашній В.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри
терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського
державного медичного університету (Кривий Ріг, Україна)

Сірчак Є.С., д.м.н., професор, завідувачка кафедри
пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський
національний університет» (Ужгород, Україна)

Скрипник І.М., д.м.н., професор, проректор з науково-
педагогічної роботи і післядипломної освіти Полтавського
державного медичного університету (Полтава, Україна)

Харченко Н.В., д.м.н., професор, чл.-кор. НАМН України,
завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії
Національного університету охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика (Київ, Україна)

Хухліна О.С., д.м.н., професор, завідувачка кафедри
внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних
хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний
університет» (Чернівці, Україна)

Чернявський В.В., д.м.н., професор кафедри внутрішньої
медицини 1 Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця (Київ, Україна)

Шевченко Б.Ф., д.м.н., професор, головний науковий
співробітник відділу хірургії органів травлення ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Шипулін В.П., д.м.н., професор, директор Національного музею
медицини України, завідувач кафедри внутрішньої медицини 1
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,
заслужений лікар України (Київ, Україна)

Відповідальний секретар:

Завгородня Н.Ю., д.м.н., старший дослідник, завідувачка
відділу дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України» (Дніпро, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2024
© Заславський О.Ю., 2024

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 58, № 3, 2024

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Subscription index: 86164 (in Ukraine)

UDC 61(091)

Published aided by Public Union
"Association for the Study and Treatment
of Digestive Diseases" and
NGO "Ukrainian Gastroenterological Association"



Founder

SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine"

Address of editorial office:

Slobozhanskii av., 96, Dnipro, 49074, Ukraine
Tel. +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com
https://gastro.zaslavsky.com.ua

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro.journal.ukr@gmail.com

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

External reviewers:

prof. Abaturov O.Ye., prof. Chukhriienko N.D.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Protocol No 6/1 dated 30.07.2024.

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 21.02.2024 № 220.

Registration certificate KB № 20330-101301P.
Issued by State Registration Service of Ukraine 22.08.2013

In Ukrainian and English

Folio 60×84/8. Printer's sheet 10,7.
Circulation 3000 copies. Order 2024-gastro-93.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Yuriy Stepanov,

Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, MD, DSc, PhD, Professor (Dnipro, Ukraine)

Editorial board:

Bor Serhat, MD, DSc, PhD, Professor, Ege University School of Medicine, Bornova (Izmir, Turkey)

Bruno Vincenzi, MD, DSc, PhD, Associate Professor in Medical Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Vysochyna I.L., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

Gaydar Yu.A., MD, DSc, PhD, Head of the laboratory of pathomorphology, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

Gubska O.Yu., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology at the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU (Kyiv, Ukraine)

Didenko V.I., MD, DSc, PhD, Deputy Research Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

Dumitrascu Dan L., MD, DSc, PhD, AGAF, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy (Romania)

Mosiichuk L.M., MD, DSc, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Dietology and Clinical Nutrition of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

Osyodlo H.V., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy of the MoD of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Potabashniy V.A., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical University (Kryvyi Rih, Ukraine)

Sirchak Ye.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Disease of HSEI "Uzhhorod National University" (Uzhhorod, Ukraine)

Skrypnyk I.M., MD, DSc, PhD, Professor, Vice Rector for Academic Work and Postgraduate Education in Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

Kharchenko N.V., MD, DSc, PhD, Professor, Correspondence Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Khukhlina O.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of HSEI of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi, Ukraine)

Chernyavskiy V.V., MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine in Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

Shevchenko B.F., MD, DSc, PhD, Professor, Head Research Fellow at the Department of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

Shypulin V.P., MD, DSc, PhD, Professor, Director of the National Museum of Medicine of Ukraine, Head of the Department of Internal Medicine 1 in Bogomolets National Medical University, Honored Physician of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Executive secretary:


Natalia Zavhorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

УДК 616.345-007.64-36.11-092.18-078

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.3.2024.622>

Дорогавцева Г.А.¹ , Дорофеев А.Е.² , Дядик О.О.² , Мирошніченко М.С.³ ,
Бібіченко В.О.³ 

¹ Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Особливості експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки при симптоматичній неускладненій дивертикулярній хворобі та гострому неускладненому дивертикуліті

For citation: Gastroenterologia. 2024;58(3):186-191. doi: 10.22141/2308-2097.58.3.2024.622

Резюме. Актуальність. Дивертикулярна хвороба є однією з найпоширеніших патологій шлунково-кишкового тракту, яка переважно ушкоджує товсту кишку і морфологічно маніфестує формуванням кістоподібних випинань (дивертикулів) кишкової стінки. Етіопатогенез дивертикулярної хвороби на сьогодні залишається дискусійним і не повністю вивченим питанням. Зміни експресії клаудинів у слизовій оболонці товстої кишки та, відповідно, їх структурна нестабільність можуть відігравати певну роль у розвитку як самої дивертикулярної хвороби, так і її ускладнень. **Мета:** визначити особливості експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу (СНДХ) і гострий неускладнений дивертикуліт (ГНД). **Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження були фрагменти слизової оболонки товстої кишки 12 осіб без патології шлунково-кишкового тракту (група 1), біоптати слизової оболонки товстої кишки з зони устя дивертикулу 34 хворих на СНДХ (група 2) і 26 хворих на ГНД (група 3). Проведено імуногістохімічне дослідження з використанням кролячих поліклональних антитіл до клаудинів 1 і 7. Одержані цифрові показники в групах обробляли статистично за допомогою програми PAST. Середні значення показників у групах порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна — Уїтні. **Результати.** Комплексне морфологічне дослідження виявило зниження експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на СНДХ і ГНД, що було максимально вираженим у випадках ГНД. У хворих на СНДХ і ГНД, як і в осіб без патології шлунково-кишкового тракту, у слизовій оболонці товстої кишки, по-перше, вміст клаудинів 1 і 7 був більшим у поверхневому епітелії порівняно з епітелієм кишкових залоз, по-друге, вміст клаудину 1 превалював над вмістом клаудину 7. **Висновки.** Виявлені авторами зміни експресії клаудинів 1 і 7 у біоптатах слизової оболонки товстої кишки можуть лежати в основі розвитку як самої дивертикулярної хвороби, так і її ускладнень. **Ключові слова:** клаудини 1 і 7; слизова оболонка товстої кишки; особливості експресії клаудинів 1 і 7; симптоматична неускладнена дивертикулярна хвороба; гострий неускладнений дивертикуліт

Вступ

Слизова оболонка товстої кишки є вкрай важливим бар'єром для нормальної життєдіяльності організму людини, який, з одного боку, забезпечує транспорт необхідних поживних речовин, а з іншого — унеможливує проникнення до організму шкідливих факторів різного генезу, тим самим виконуючи захисну функцію [1, 2]. В організмі людини, як відомо, є три основні епіте-

ліальні бар'єри, серед яких площа кишкового бар'єра (250–300 м²) є найбільшою порівняно з площею легеневого (50–75 м²) і шкірного (1,5–2 м²) бар'єрів [3].

Бар'єрна функція слизової товстої кишки, як відомо, реалізується за рахунок наявності двох компартментів — преепітеліального та епітеліального. Преепітеліальний компартмент (перша лінія захисту) являє собою шар слизу, основними елементами якого є муцини [4, 5].

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Дорогавцева Ганна Анатоліївна, кандидат медичних наук, керівник Центру гастроентерології та ендокринології, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ, 03143, Україна; e-mail: andorogavtseva@feofaniya.org; тел.: +380 (50) 418-00-75

For correspondence: Hanna Dorogavtseva, PhD in Medicine, Head of the Center of Gastroenterology and Endocrinology, Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Akademika Zabolotnoho st., 21, Kyiv, 03143, Ukraine; e-mail: andorogavtseva@feofaniya.org; phone: +380 (50) 418-00-75

Full list of authors information is available at the end of the article.

Другим компартментом є шар епітеліальних клітин (друга лінія захисту), якість з'єднання яких залежить у першу чергу від щільних контактів. Останні забезпечують не тільки цілісність епітеліального бар'єра, але й регулюють проникність іонів, нутрієнтів і води [3].

Білком сімейства клаудинів надають особливого значення у формуванні міжклітинних щільних замикальних контактів [6]. Клаудини відносять до суперродини протеїнів, яка в людини налічує 27 невеликих трансмембранних білків з молекулярною масою від 20 до 27 кДа. На сьогодні доведено, що клаудини складаються з чотирьох трансмембранних α -спіралей, двох позаклітинних петель і коротких цитоплазматичних N- і C-кінців [7]. Клаудини з огляду на їх властивості поділяють на замикаючі, які зменшують проникність щільних контактів для різних розчинених речовин і сполук (клаудини 1, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18 і 19), і пороутворюючі, що збільшують проникність каналів для різних речовин (клаудини 2, 7, 15, 16) [8]. Топографічний розподіл клаудинів у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту досить різноманітний та узагальнений в [9, 10].

Дивертикулярна хвороба є поширеною патологією шлунково-кишкового тракту, яка переважно ушкоджує товсту кишку і морфологічно маніфестує формуванням одиничних або множинних кістоподібних випинань (дивертикулів) кишкової стінки. Поширеність дивертикулярної хвороби становить близько 5 % у пацієнтів віком до 40 років, зростає до 50 % у хворих віком 60 років, перевищує 71 % у хворих після 80 років [11]. За ступенем тяжкості дивертикулярну хворобу класифікують на СНДХ і симптоматичне ускладнене захворювання, таке як гострий дивертикуліт (з ускладненням або без нього) або дивертикулярний крововилив [12]. Етіопатогенез дивертикулярної хвороби на сьогодні залишається дискусійним і не повністю вивченим питанням [11]. Зміни експресії клаудинів у слизовій оболонці товстої кишки і, відповідно, їх структурна нестабільність можуть відігравати певну роль у розвитку як самої дивертикулярної хвороби, так і її ускладнень, проте в літературі зазначена інформація відсутня, що актуалізує проведене нами дослідження.

Мета дослідження — визначити особливості експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на СНДХ і ГНД.

Матеріали та методи

Матеріалом комплексного морфологічного дослідження були фрагменти слизової оболонки товстої кишки 12 осіб, у яких під час проведення розтину і гістологічного дослідження автопсійного матеріалу не було виявлено будь-якої патології шлунково-кишкового тракту (група 1); біоптати слизової оболонки товстої кишки із зони устя дивертикулу 34 хворих на СНДХ (група 2) і 26 хворих на ГНД (група 3). Хворі на СНДХ і ГНД перебували на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами за період з 2019 по 2022 р. Набір матеріалу для групи 1 було проведено під час розтинів на базі патологоанатомічного відділення Комунального неприбуткового підприємства Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня».

Біоптати слизової оболонки товстої кишки фіксували в 10% розчині формаліну. Ущільнення тканин, фіксованих у формаліні, досягалося проведенням через спирти зростаючої концентрації, розчин Нікіфорова (96% спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1 : 1), хлороформ із заливанням у парафін. З виготовлених блоків були зроблені серійні зрізи товщиною $4-5 \times 10^{-6}$ м для наступного забарвлення гематоксиліном та еозином.

Імуногістохімічне дослідження було проведено на адгезивних скельцях Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Використовували систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Master Diagnostica, Іспанія), для високотемпературної обробки епітопів антигенів — цитратний буфер (рН 6,0), EDTA буфер (рН 8,0). Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням кролячих поліклональних антитіл до клаудинів 1 і 7 (Master Diagnostica, Іспанія). Мікропрепарати, дозбарвлені гематоксиліном та еозином, досліджували на кафедрі загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету за допомогою мікроскопів ZEISS Primo-star 3 (Carl Zeiss, Німеччина) з вбудованою кольоровою камерою BRESSER Full HD (Bresser GmbH, Німеччина).

Експресію клаудинів 1 і 7 в епітеліальному шарі слизової оболонки товстої кишки оцінювали шляхом визначення коефіцієнта яскравості (КЯ) у кольоровій моделі Lab за допомогою комп'ютерної програми «Аналіз кольорових властивостей растрових зображень» [13].

Показники в групах 1–3 обробляли статистично за допомогою програми PAST (version 4.15, Natural History Museum, University of Oslo, Норвегія). Середні значення показників у групах порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна — Уїтні. Відмінності показників вважалися значимими при $p < 0,05$.

Результати

У групі 1 при імуногістохімічній реакції з поліклональними антитілами до клаудинів 1 і 7 (рис. 1) була виявлена їх позитивна мембранна експресія епітеліоцитами, що розташовувалися на поверхні слизової оболонки товстої кишки і вистилали зсередини кишкові залози (крипти). Мембрани зазначених епітеліоцитів рівномірно забарвлювалися в коричневий колір. Подальша оцінка імуногістохімічних реакцій в групі 1 виявила, що КЯ в поверхневому епітелії був меншим ($p < 0,05$) порівняно з відповідним показником в епітелії кишкових залоз (табл. 1, 2). Останній факт свідчив про більший вміст досліджуваних клаудинів 1 і 7 у поверхневому епітелії слизової оболонки товстої кишки порівняно з епітелієм, що вистилав кишкові залози.

При оглядовій мікроскопії у групі 2 та особливо в групі 3 в епітеліальному пласті товстої кишки, де були виявлені дегенеративно-десквамативні, атрофічні та проліферативні зміни, відмічалось зниження експресії клаудинів 1 і 7 (рис. 2, 3). У групі 3 зазначене зниження також реєструвалося в полях зору, де були виявлені ерозивно-виразкові зміни або до епітеліального шару прилягала власна пластинка слизової оболонки із запальною клітинною інфільтрацією.

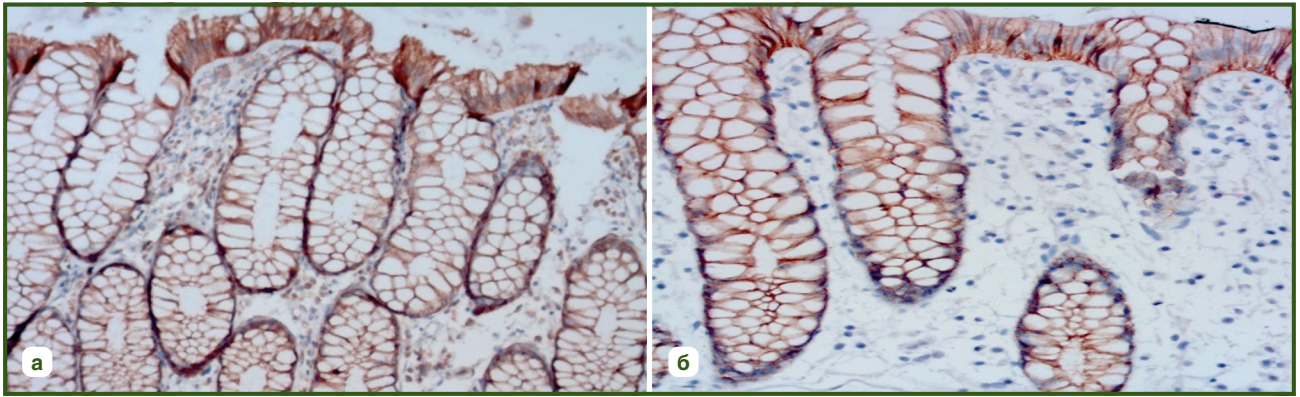


Рисунок 1 — Група 1: експресія клаудинів 1 (а) і 7 (б) в епітелії слизової оболонки товстої кишки. Імуногістохімічне дослідження з поліклональними антитілами до клаудинів 1 і 7. Збільшення: а) × 100; б) × 200

Таблиця 1 — Середнє значення КЯ експресії клаудину 1 у слизовій оболонці товстої кишки в групах 1–3

Групи	КЯ по групі	КЯ у поверхневому епітелії	КЯ в епітелії кишкових крипт
Група 1 (група порівняння), n = 12	0,460 ± 0,075	0,400 ± 0,049	0,510 ± 0,054 [#]
Група 2 (хворі на СНДХ), n = 34	0,540 ± 0,009*	0,500 ± 0,009*	0,570 ± 0,012*. [#]
Група 3 (хворі на ГНД), n = 26	0,630 ± 0,008*. [#]	0,620 ± 0,059*. ^{**}	0,650 ± 0,052*. ^{**.} #

Примітки: * — значима відмінність порівняно з показником групи 1; ** — значима відмінність порівняно з показником групи 2; [#] — значима відмінність порівняно з показником у поверхневому епітелії.

Таблиця 2 — Середнє значення КЯ експресії клаудину 7 у слизовій оболонці товстої кишки в групах 1–3

Групи	КЯ по групі	КЯ у поверхневому епітелії	КЯ в епітелії кишкових крипт
Група 1 (група порівняння), n = 12	0,510 ± 0,081	0,4500 ± 0,0048	0,570 ± 0,053 [#]
Група 2 (хворі на СНДХ), n = 34	0,650 ± 0,008*	0,620 ± 0,047*	0,680 ± 0,065*. [#]
Група 3 (хворі на ГНД), n = 26	0,690 ± 0,007*. ^{**}	0,660 ± 0,047*. ^{**}	0,710 ± 0,039*. ^{**.} #

Примітки: * — значима відмінність порівняно з показником групи 1; ** — значима відмінність порівняно з показником групи 2; [#] — значима відмінність порівняно з показником у поверхневому епітелії.

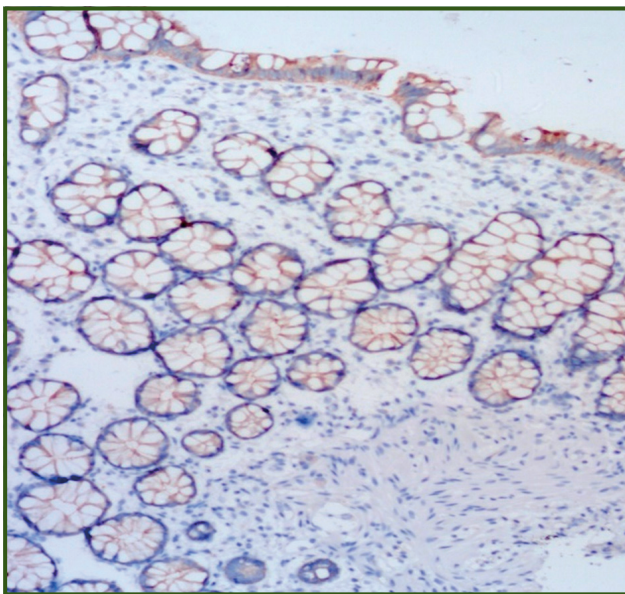


Рисунок 2 — Знижена експресія клаудину 1 у поверхневому епітелії та епітелії кишкових крипт слизової оболонки товстої кишки пацієнта групи 2. Імуногістохімічне дослідження з поліклональним антитілом до клаудину 1; збільшення × 100

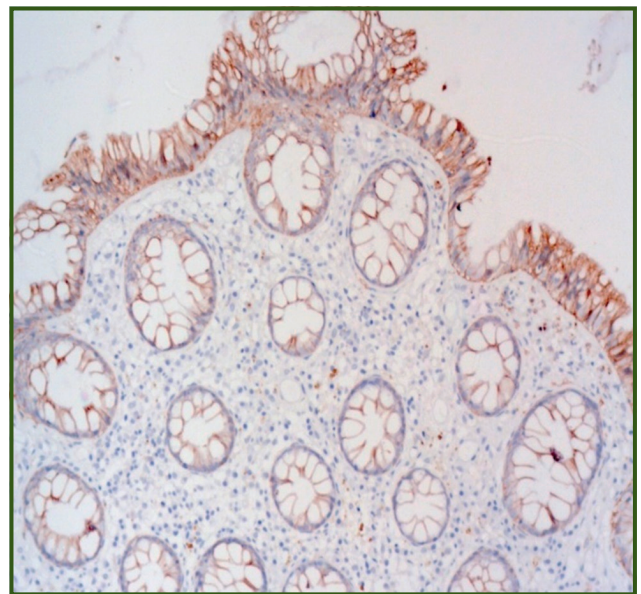


Рисунок 3 — Знижена експресія клаудину 7 в епітелії слизової оболонки товстої кишки пацієнта групи 3. Імуногістохімічне дослідження з поліклональним антитілом до клаудину 7; збільшення × 100

Деякі вчені в генезі ерозивно-виразкових змін у слизовій оболонці товстої кишки особливого значення надають порушеній експресії клаудинів 1, 2, 3, 4 і 7 [6].

КЯ у групі 2 та особливо в групі 3 мав більше ($p < 0,05$) значення порівняно з контрольним показником, що свідчило про зниження експресії досліджуваних клаудинів (табл. 1, 2). У групах 2 і 3, як і в групі 1, вміст клаудинів був більшим ($p < 0,05$) у поверхневому епітелії слизової оболонки порівняно з епітелієм кишкових залоз, про що свідчило менше ($p < 0,05$) значення КЯ у поверхневому епітелії.

Обговорення

Клаудини є основними компонентами щільних контактів [14]. Останні, як відомо, беруть активну участь у регуляції потоку іонів води, малих молекул і є складовими динамічного кишкового бар'єра [15]. Особливості експресії та топографії клаудинів є одним з індикаторів морфофункціонального стану слизової оболонки товстої кишки [16]. Зміни експресії та топографії клаудинів у товстій кишці можуть бути спричинені ендогенними (прозапальні цитокіни, серинові протеази тучних клітин) та екзогенними (стрес, серинові протеази і хемотактичні пептиди бактерій, алкоголь, їжа з високим вмістом жирів) факторами [17]. Зміни експресії клаудинів можуть призвести до зниження клітинної адгезії, структурних змін, порушення функції епітеліальних клітин, а також діяти як сигнальні білки, що беруть участь у запаленні, клітинній проліферації та диференціації [14].

Дані літератури щодо особливостей експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки в фізіологічних умовах є дискусійними [9]. У слизовій оболонці товстої кишки осіб без патології шлунково-кишкового тракту авторами вперше було виявлено, по-перше, більший вміст клаудинів 1 і 7 у поверхневому епітелії порівняно з епітелієм кишкових залоз; по-друге, більший вміст клаудину 1 порівняно з клаудином 7.

У слизовій оболонці товстої кишки хворих на СНДХ і ГНД авторами вперше було виявлено зниження експресії замикаючого клаудину 1 і пороутворюючого клаудину 7, причому, як і у фізіологічних умовах, вміст клаудину 1 превалював над вмістом клаудину 7. Виявлене авторами зниження експресії клаудинів 1 і 7 було максимально вираженим у хворих на ГНД. Зниження експресії досліджуваних клаудинів, на нашу думку, свідчить про ушкодження щільних контактів, що призведе до порушень з'єднання епітеліоцитів і змін бар'єрної функції слизової оболонки товстої кишки. Наслідком останньої є проникнення різних ушкоджуючих і токсичних агентів з порожнини товстої кишки до її шарів з наступним розвитком у них запальних, а в подальшому — склеротичних змін.

Багато вчених у розвитку дивертикулярної хвороби особливого значення надають такому типовому патологічному процесу, як запалення в шарах товстої кишки [12, 18].

Деякі вчені у хворих на СНДХ також виявили знижену експресію клаудинів у слизовій оболонці товстої кишки, що призводило до підвищення проникності слизової оболонки й аномальної перистальтики товстої кишки. Зазначені зміни, на думку вчених, обумовлювали характерну для СНДХ клінічну симптоматику [19]. На тлі порушень проникності слизової оболонки товстої кишки вчені відзначають запальні зміни в її товщі, дисбаланс у профілі фекальної мікробіоти, ішемію слизової оболонки товстої кишки, що ідентифіковані як потенційні фактори, які призводять до розвитку характерних для дивертикулярної хвороби симптомів [20, 21].

Порушена експресія клаудинів також може відігравати роль не тільки в розвитку дивертикулярної хвороби. Згідно з даними літератури, зміни експресії та топографії клаудинів мають значення в розвитку неопластичних процесів товстої кишки з огляду на те, що клаудини беруть участь у формуванні сигнального шляху між позаклітинним матриксом і внутрішньоклітинним цитоскелетом; запальних захворювань кишечника; інфекційної патології; синдрому подразненого кишечника тощо [10].

Висновки

Проведене авторами комплексне морфологічне дослідження виявило зниження експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу і гострий неускладнений дивертикуліт, що було максимально вираженим у випадках гострого неускладненого дивертикуліту.

У хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу і гострий неускладнений дивертикуліт, як і в здорових осіб, у слизовій оболонці товстої кишки, по-перше, вміст клаудинів 1 і 7 був більшим у поверхневому епітелії порівняно з епітелієм кишкових залоз, по-друге, вміст клаудину 1 превалював над вмістом клаудину 7.

Виявлені авторами зміни експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки призведуть до порушень з'єднання епітеліоцитів, змін бар'єрної функції кишки з подальшим розвитком запальних і склеротичних змін в її шарах, що може лежати в основі розвитку як самої дивертикулярної хвороби, так і її ускладнень.

Перспективою подальших досліджень є вивчення гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних і морфометричних особливостей слизової оболонки товстої кишки хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу і гострий неускладнений дивертикуліт.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження не має окремого додаткового фінансування.

Внесок авторів. Дорогавцева Г.А. — клінічний набір пацієнтів, огляд літератури; Дорофеев А.Е. — концепція і дизайн дослідження; Дядик О.О., Мирошніченко М.С. — оцінка морфологічного матеріалу; Бібіченко В.О. — статистична обробка, написання статті.

References

1. Song C, Chai Z, Chen S, Zhang H, Zhang X, Zhou Y. Intestinal mucus components and secretion mechanisms: what we do and do not know. *Exp Mol Med*. 2023 Apr;55(4):681–691. doi: 10.1038/s12276-023-00960-y.
2. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;11(9):821–834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143.
3. Gladkyj O. Epithelial barrier and probiotics: how to build a wall at the border with diseases. *Zdorov'ja Ukraïny 21 storichchja*. 2023;(554):40–41. Ukrainian.
4. Denisova MF, Zadorojna TD, Bukulova NY, Archakova TM. Colon epithelial barrier state in children with various types of ulcerative colitis clinical forms. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2021;(85):53–61. Ukrainian. doi: 10.15574/PP.2021.85.53.
5. Myroshnychenko MS, Torianyk II, Arseniev OV, et al. Morphological and functional features of the mucous membrane of small and large intestine in patients with COVID-19 and in post-COVID-19 period. *Wiad Lek*. 2022;75(9 pt 2):2198–2203. doi: 10.36740/WLek202209203.
6. Griffiths V, Al Assaf N, Khan R. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing enterocolitis. *Ir J Med Sci*. 2021 Nov;190(4):1465–1472. doi: 10.1007/s11845-020-02490-2.
7. Abaturon OE, Lykova AE. Chronic *Helicobacter pylori*-associated infection in children, paracellular permeability of the gastric mucosa and food allergy. *Zdorov'e rebenka*. 2019;14(1):44–49. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157879.
8. Kozieł MJ, Ziaja M, Piastowska-Ciesielska AW. Intestinal Barrier, Claudins and Mycotoxins. *Toxins (Basel)*. 2021 Oct 26;13(11):758. doi: 10.3390/toxins13110758.
9. Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Jun;1397(1):66–79. doi: 10.1111/nyas.13360.
10. Kim DY, Furuta GT, Nguyen N, Inage E, Masterson JC. Epithelial Claudin Proteins and Their Role in Gastrointestinal Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 May;68(5):611–614. doi: 10.1097/MPG.0000000000002301.
11. Piscopo N, Ellul P. Diverticular disease: a review on pathophysiology and recent evidence. *Ulster Med J*. 2020 Sep;89(2):83–88.
12. Barbaro MR, Cremon C, Fuschi D, et al. Pathophysiology of Diverticular Disease: From Diverticula Formation to Symptom Generation. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 15;23(12):6698. doi: 10.3390/ijms23126698.
13. Ivanova M, Myroshnychenko M, Khara G, et al. Analysis of color properties of raster images of histological microspecimens: own research experience. *Med perspekt*. 2022 Mar 30;27(1):9–15. doi: 10.26641/2307-0404.2022.1.254314.
14. Ding Y, Wang K, Xu C, Hao M, Li H, Ding L. Intestinal Claudin-7 deficiency impacts the intestinal microbiota in mice with colitis. *BMC Gastroenterol*. 2022 Jan 17;22(1):24. doi: 10.1186/s12876-022-02100-8.
15. Paradis T, Bègue H, Basmacıyan L, Dalle F, Bon F. Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 2;22(5):2506. doi: 10.3390/ijms22052506.
16. Zhu L, Han J, Li L, Wang Y, Li Y, Zhang S. Claudin Family Participates in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2019 Jun 27;10:1441. doi: 10.3389/fimmu.2019.01441.
17. Dorofeyev AE, Tkach SM, Dyadyk OO, Prikhodko VM. Features of the mucous barrier in functional bowel diseases and ulcerative colitis. *Gastroenterologija*. 2022;56(2):32–37. Ukrainian. doi: 10.22141/2308-2097.56.2.2022.493.
18. Tursi A, Elisei W. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diverticular Disease. *Mediators Inflamm*. 2019 Mar 14;2019:8328490. doi: 10.1155/2019/8328490.
19. Altomare A, Gori M, Cocca S, et al. Impaired Colonic Contractility and Intestinal Permeability in Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021 Apr 30;27(2):292–301. doi: 10.5056/jnm20110.
20. Scaiola E, Colecchia A, Marasco G, Schiumerini R, Festi D. Pathophysiology and Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *Dig Dis Sci*. 2016 Mar;61(3):673–683. doi: 10.1007/s10620-015-3925-0.
21. Calini G, Abd El Aziz MA, Paolini L, et al. Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease (SUDD): Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023 Mar 28;16:29–43. doi: 10.2147/CEG.S340929.

Отримано/Received 06.08.2024

Рецензовано/Revised 17.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2024 ■

Information about authors

Hanna Dorohavtseva, PhD in Medicine, Head of the Center of Gastroenterology and Endocrinology, Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; e-mail: andorogavtseva@feofaniya.org; phone: +380 (50) 418-00-75; <https://orcid.org/0000-0002-4080-5992>

Andrii E. Dorofeyev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Geriatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2631-8733>

Olena Dyadyk, MD, DSc, PhD, Professor, Pathologist, Head of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Mykhailo S. Myroshnychenko, MD, DSc, PhD, Professor, Pathologist, Head of the Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; msmyroshnychenko@ukr.net, e-mail: ms.myroshnychenko@knu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6920-8374>

Viktoria O. Bibichenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vo.bibichenko@knu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9141-0579>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This study has no separate additional funding.

Authors' contribution. H.A. Dorohavtseva — clinical recruitment of patients, literature review; A.E. Dorofeyev — study concept and design; O.O. Dyadyk, M.S. Myroshnychenko — assessment of morphological material; V.O. Bibichenko — statistical processing, article writing.

H.A. Dorohavtseva¹, A.E. Dorofiev², O.O. Dyadyk², M.S. Myroshnychenko³, V.O. Bibichenko³

¹ Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Features of the claudin 1 and 7 expression in the mucous membrane of the large intestine in symptomatic uncomplicated diverticular disease and acute uncomplicated diverticulitis

Abstract. Background. Diverticular disease is one of the most common gastrointestinal pathologies, which mainly damages the large intestine and is manifested morphologically by the formation of sac-like protrusions (diverticula) of the intestinal wall. Today, the etiopathogenesis of diverticular disease remains debatable and needs to be fully understood. Changes in the claudin expression in the colonic mucosa and, accordingly, their structural instability may play a certain role in the development of both diverticular disease and its complications. The study aimed to determine the features of claudin 1 and 7 expression in the colonic mucosa of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD) and acute uncomplicated diverticulitis (AUD). **Materials and methods.** Fragments of the colonic mucosa of 12 individuals without gastrointestinal pathology (group 1), biopsies of the colonic mucosa from the diverticular orifice of 34 patients with SUDD (group 2) and 26 patients with AUD (group 3) were analyzed. An immunohistochemical study used rabbit polyclonal antibodies to

claudins 1 and 7. The PAST program was applied to process digital indicators. The average indicators in groups were compared using the Student's t-test and Mann-Whitney U-test. **Results.** A comprehensive morphological study revealed a decrease in the expression of claudins 1 and 7 in the colonic mucosa of patients with SUDD and AUD, more pronounced in those with AUD. In the large intestine mucosa of people without gastrointestinal pathology and patients with SUDD and AUD, firstly, the content of claudins 1 and 7 was higher in the surface epithelium compared to the epithelium of the intestinal glands, secondly, the content of claudin 1 predominated over claudin 7 content. **Conclusions.** The detected changes in claudin 1 and 7 expression in the colonic mucosa biopsies may underlie the development of diverticular disease and its complications.

Keywords: claudins 1 and 7; mucous membrane of the large intestine; features of claudin 1 and 7 expression; symptomatic uncomplicated diverticular disease; acute uncomplicated diverticulitis