

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА IV ТИПА И ОСОБЕННОСТИ АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И/ЛИ СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА

Шелкович Ю. Я., Шишко В. И., Дорошенко Е. М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) – коморбидные заболевания, патогенетические взаимодействия между которыми изучены недостаточно.

Цель исследования. Определить взаимосвязь между плазменными уровнями коллагена IV типа, кортизола, установить особенности аминокислотного состава плазмы крови у пациентов с ГЭРБ и СОАГС.

Материал и методы. Обследованы 143 пациента, выполнялись эзофагогастродуоденоскопия, респираторный мониторинг. Пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты с ГЭРБ, группа 2 – с ГЭРБ и СОАГС, группа 3 – с СОАГС, группа 4 – группа сравнения. Выполнялось определение плазменных концентраций кортизола, коллагена IV типа, оценивался аминокислотный состав плазмы крови.

Результаты. Пациенты с ГЭРБ и СОАГС характеризовались более высоким уровнем кортизола и коллагена IV типа в плазме крови, низким уровнем глицина. Выявлена положительная взаимосвязь между концентрацией кортизола в плазме крови и индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ), уровнем коллагена IV типа и ИАГ, уровнем кортизола и коллагена IV типа.

Выводы. Наличие СОАГС у пациентов с ГЭРБ ассоциировано с повышением в крови уровня кортизола и снижением – глицина на фоне высоких концентраций коллагена IV типа.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, коллаген IV типа, кортизол, аминокислотный состав плазмы крови.

Для цитирования: Шелкович, Ю. Я. Биохимические аспекты метаболизма коллагена IV типа и особенности аминокислотного состава плазмы крови у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и/или синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко, Е. М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 5. С. 538-544. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-538-544>

Введение

В последние годы синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) все чаще рассматривается в качестве сопутствующего заболевания при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), влияющего на особенности ее течения и клинической картины. Однако патофизиологические процессы, лежащие в основе влияния СОАГС на состояние слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ, на сегодняшний день остаются малоизученными [1].

В настоящее время хорошо известна и доказана связь эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с уровнем кортизола в плазме крови. Избыточная концентрация кортизола способствует усилению катаболических процессов в слизистой оболочке верхних отделов ЖКТ, оказывает расслабляющее действие на сфинктерный аппарат гастродуоденальной области, повышает кислотообразующую функцию желудка, способен ускорять ферментный катаболизм коллагена [2]. Кроме того, отмечено, что при повышении уровня кортизола ГЭРБ может приобретать латентное течение, отсутствует болевой синдром, редко наблюдается дисфагия, что может затруднять своевременную диагностику и начало лечения заболевания [3].

Согласно литературным данным, СОАГС

также ассоциирован с повышенным уровнем кортизола крови у страдающих данным заболеванием пациентов, что связано с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси за счет частых пробуждений в ночные часы и разветвения фрагментации сна [4].

В последние годы среди разных видов коллагена особое внимание уделяется коллагену IV типа – виду коллагена, не относящемуся к фибриллярным коллагенам, и входящему в состав базальных мембран слизистых оболочек и кровеносных сосудов. Благодаря сложной многоуровневой «упаковке» при разрушении базальной мембраны, коллаген IV типа не распадается до аминокислот, а расщепляется на фрагменты с сохранением третичной структуры, что позволяет определять его в крови [5].

Ранее нами установлена взаимосвязь СОАГС с повышенным уровнем коллагена IV типа, а также профибротических и провоспалительных цитокинов в плазме крови пациентов с ГЭРБ [1, 6]. Представляется интересным изучить пул аминокислот, участвующих в метаболизме коллагена IV типа у пациентов с данной патологией, чтобы лучше понять патогенез эрозивно-воспалительного и фибротического процесса в слизистой дистальных отделов пищевода.

Цель исследования – определить взаимосвязь между плазменными уровнями коллагена

IV типа, кортизола, установить особенности аминокислотного состава плазмы крови у пациентов с ГЭРБ и СОАГС.

Материал и методы

Для исследования, выполнявшегося на базе УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно», были отобраны 143 пациента, включавшие лиц с симптоматикой ГЭРБ и/или СОАГС, а также лиц группы сравнения. Средний возраст пациентов составил 48 (42; 54) лет, среди испытуемых преобладали лица мужского пола (85 мужчин, 58 женщин). Протокол исследования одобрен этическим комитетом учреждения.

Критерии включения в исследование: возраст от 30 до 60 лет, наличие жалоб на изжогу и/или регургитацию, жалобы на храп и/или остановку дыхания во сне, наличие клинических маркеров СОАГС (абдоминальное ожирение, увеличение окружности шеи больше 43 см у мужчин и 37 см у женщин, микро- и/или ретрогнатия), письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии; недостаточность кровообращения выше IIIA; некоронарогенные заболевания миокарда и поражение клапанов сердца; язва желудка и/или 12-перстной кишки; медиаментозное поражение желудка и 12-перстной кишки; сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа в стадии декомпенсации, хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, лёгких; грубая лор-патология (требующая хирургической коррекции); постоянный прием психотропных средств, миорелаксантов, других препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера и функцию дыхания во сне; отказ пациента от участия в исследовании.

Клинические проявления ГЭРБ и СОАГС оценивались с помощью опросников GERDQ и Эпфорт [7, 8].

Для постановки диагноза ГЭРБ пациентам выполнялась эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС). Оценка степени тяжести рефлюксного эзофагита проводилась с использованием Лос-Анджелесской системы классификации [9]. На основании данной классификации пациенты с ГЭРБ в зависимости от характера поражения слизистой пищевода были разделены на лиц с неэрозивной ($n=60$) и эрозивной ГЭРБ ($n=15$). После визуальной оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ осуществлялся забор биопсийного материала из нижней трети пищевода с последующим гистологическим исследованием полученных биоптатов с учетом рекомендаций Лионского консенсуса [10].

С целью установления респираторных нарушений во сне проводилась компьютерная пульсоксиметрия с использованием прибора SOMNOcheck micro (Weinmann), которая включает регистрацию носового дыхательного потока с последующей оценкой ряда показателей: индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), длительность эпизодов апноэ, индекс десатурации, индекс ав-

тономной активации, связанной с респираторными событиями, уровни насыщения крови кислородом за период сна и др.

Группу 1 ($n=35$) составили пациенты с ГЭРБ, из которых 9 чел. (26%) с эрозивной ГЭРБ; группу 2 ($n=40$) – пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, среди которых 6 чел. (15%) с эрозивной ГЭРБ, 24 чел. (60%) с легкой степенью СОАГС и 16 чел. (40%) со средней степенью тяжести СОАГС; группу 3 ($n=38$) – пациенты с СОАГС, из которых 25 чел. (66%) имели СОАГС легкой степени, 13 чел. (34%) – СОАГС средней степени тяжести; группу 4 (группа сравнения) ($n=30$) составили лица, включенные в исследование согласно критериям включения и невключения, у которых по результатам обследования ГЭРБ и СОАГС не выявлены.

Определение аминокислотного состава плазмы крови выполнялось методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции с использованием хроматографа Agilent 1200 [11]. Осуществлялось определение следующих аминокислот: аланин, β -аланин, α -аминоадипиновая кислота, α -аминомасляная кислота, β -аминомасляная кислота, γ -аминомасляная кислота, ансерин, аргинин, аспарагин, валин, гидроксипролин, гипотаурин, гистидин, глицин, глутамин, глутаминовая кислота, глутатион, изолейцин, карнозин, лейцин, лизин, 1-метилгистидин, 3-метилгистидин, метионин, орнитин, пролин, саркозин, серин, таурин, треонин, тирозин, триптофан, фенилаланин, фосфосерин, фосфоэтанолламин, цистатионин, цистеиновая кислота, цистеинсульфиновая кислота, цитруллин, этаноламин.

Определение концентрации коллагена IV типа в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа (Wuhan Fine Biotech Co., Китай) у 80 пациентов (из них 11 – с эрозивной ГЭРБ, 34 – с неэрозивной ГЭРБ). Определение плазменного уровня кортизола также выполнялось у 80 пациентов (из них 13 – с эрозивной ГЭРБ, 32 – с неэрозивной ГЭРБ) (DRG International, Inc., Германия).

Поскольку распределение показателей в группах не соответствовало закону нормального распределения (согласно W-критерию Шапиро-Уилка), данные обрабатывались с использованием непараметрических методов с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q. Для выявления различий между четырьмя группами применялся критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным анализом при помощи теста Данна-Бонферрони [12]. Для установления корреляционных связей между непрерывными переменными применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. Числовые данные представлены в виде медианы, 25 и 75% перцентилей.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов, включенных в исследование, не различались между собой по полу и возрасту.

На первом этапе статистического анализа произведена оценка содержания свободных аминокислот, коллагена IV типа и кортизола в плазме крови у пациентов с ГЭРБ в зависимости от характера поражения слизистой пищевода (табл. 1) В связи с большим объемом данных в таблицах представлены концентрации только тех аминокислот, по которым получены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$).

На первом этапе исследования получены статистически значимые различия между пациентами с эрозивной ГЭРБ и группой сравнения ($p=0,000$), пациентами с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ ($p=0,001$) по содержанию в плазме крови коллагена IV типа, что свидетельствует о том, что коллаген IV типа может рассматриваться в качестве биомаркера эрозивного повреждения слизистой пищевода.

Снижение уровня глицина в плазме крови у пациентов с эрозивной ГЭРБ может указывать на повышенный его расход, требующийся для синтеза коллагена в условиях развития катаболической, воспалительной реакции и в последующем процессов склерозирования, поскольку известно, что молекула коллагена состоит из аминокислотных последовательностей -Gly-X-Y-, т. е. практически на одну треть состоит из аминокислотных остатков глицина [13].

Таблица 1. – Аминокислотный состав, уровни коллагена IV типа и кортизола плазмы крови у пациентов с ГЭРБ и группы сравнения (Me (25; 75%))

Table 1. – Amino acid composition, plasma levels of collagen type IV and cortisol in patients with GERD and comparison group (Me (25; 75%))

Показатель	Эрозивная ГЭРБ (n=15)	Неэрозивная ГЭРБ (n=60)	Группа сравнения (n=30)
Глицин, мкмоль/л	250,00 (221,96; 301,19)	296,82 (236,85; 337,78)	342,36 (295,40; 379,96)*
1-метидгистидин, мкмоль/л	7,78 (5,35; 8,56)	5,24 (4,66; 6,70)#	5,24 (3,82; 6,54)*
Глутаминовая кислота, мкмоль/л	494,99 (307,81; 625,53)	301,66 (258,30; 386,83)#	312,60 (239,91; 444,78)
Валин, мкмоль/л	352,86 (312,84; 407,81)	292,03 (255,20; 326,95)*	306,43 (278,61; 332,68)*
Лейцин, мкмоль/л	218,81 (178,19; 254,43)	175,99 (153,93; 210,36)#	181,65 (158,66; 210,83)
Кортизол, нг/мл	188,71 (159,53; 276,49)	149,88 (121,18; 197,21)	128,15 (102,97; 156,39)*
Коллаген IV типа, нг/мл	7,33 (6,23; 8,15)	4,55 (3,97; 5,96)#	3,68 (2,98; 5,12)*

Примечания:

* – статистически значимые различия между пациентами с эрозивной ГЭРБ и группой сравнения;

– статистически значимые различия между пациентами с неэрозивной и эрозивной ГЭРБ, $p \leq 0,05$

Увеличенные концентрации 1-метилгистидина, валина, лейцина, тенденция к увеличению уровня изолейцина у данной категории лиц могут служить показателями активации катаболических процессов с распадом белков, наблюдающейся у пациентов с эрозивным эзофагитом [14]. Повышение содержания глутаминовой кислоты при эрозивной ГЭРБ может свидетельствовать в пользу активации энергетического обмена, а также в пользу развития катаболической реакции, поскольку данная аминокислота участвует в формировании «сшивок» между белками [15].

Плазменный уровень кортизола у лиц с эрозивной ГЭРБ также был значимо выше при сопоставлении с группой сравнения, что подтверждает его взаимосвязь с развитием эрозивно-язвенных процессов гастродуоденальной области. Данное утверждение может быть подкреплено результатами регрессионного анализа, согласно которым уровень кортизола ассоциирован с развитием эрозивного повреждения пищевода при ГЭРБ (оценка – 0,002, р-уровень – 0,009, отношение шансов – 1,002, ДИ-95%=1,0004, ДИ+95%=1,003).

На втором этапе исследования произведена оценка изучаемых показателей в исследуемых группах пациентов. Данные представлены в таблице 2.

Проведены множественные сравнения между всеми группами пациентов и выявлены статистически значимые различия по уровню коллагена IV типа в плазме крови (H=14,068; $p=0,0028$), глицина (H=11,222; $p=0,011$) и аргинина (H=12,811; $p=0,005$), а также содержанию кортизола (H=10,615; $p=0,014$).

В группе 2 наблюдался статистически значимо более высокий плазменный уровень коллагена IV типа при сопоставлении с группой сравнения ($p_{2-4}=0,001$).

Уровень глицина у пациентов с ГЭРБ и СОАГС был значимо ниже в отличие от группы сравнения ($p=0,007$). Низкие концентрации глицина в плазме крови пациентов с ГЭРБ и СОАГС могут быть объяснены поступлением данной аминокислоты в клетки, что необходимо для синтеза коллагена в условиях его избыточного разрушения.

Содержание аргинина в плазме крови у пациентов с ГЭРБ статистически значимо

Таблица 2. – Плазменные концентрации глицина, аргинина, кортизола, коллагена IV типа, выраженность симптомов ГЭРБ по опроснику GERDQ в исследуемых группах (Me (25; 75%))
Table 2. – Plasma concentrations of glycine, arginine, cortisol, collagen type IV, GERDQ symptoms expressiveness in groups of patients (Me (25; 75%))

Показатель	Пациенты с ГЭРБ (n=35)	Пациенты с ГЭРБ и СОАГС (n=40)	Пациенты с СОАГС (n=38)	Группа сравнения(n=30)
Глицин, мкмоль/л	304,72 (264,20; 351,49)	249,05 (217,80; 313,80)	295,30 (224,47; 369,34)	342,36 (295,40; 379,96)*
Аргинин, мкмоль/л	83,55 (62,68; 96,65)	72,61 (63,66; 78,52)	59,49 (46,21; 73,33)#	74,4 (65,37; 85,59)
Кортизол, нг/мл	159,06 (126,90; 204,13)	177,26 (128,32; 261,18)	179,45 (148,55; 210,08)	128,15 (102,91; 156,39)*&
Коллаген IV типа, нг/мл	4,546 (3,94; 6,22)	6,01 (4,85; 7,38)	4,41 (3,47; 5,32)	3,68 (2,98; 5,12)*
Балльная оценка симптомов ГЭРБ по опроснику GERDQ, баллы	8 (6; 11)~	6 (4; 7,5)	6 (4; 6)	6 (4; 6)

Примечания:

* – статистически значимое отличие группы 2 от группы 4;

– статистически значимое отличие группы 1 от группы 3;

& – статистически значимое отличие группы 3 от группы 4;

~ – статистически значимое отличие группы 1 от других групп, $p < 0,05$

выше концентрации данной аминокислоты у пациентов с СОАГС ($p=0,003$). Из L-аргинина с помощью NO-синтазы синтезируется монооксид азота. Согласно исследованиям Маева И. В. и соавт., высокий уровень монооксида азота у пациентов с ГЭРБ способствует релаксации нижнего пищеводного сфинктера (НПС), что реализуется за счет активации гуанилатциклазы и увеличения содержания гуанидинмонофосфата и может способствовать развитию ГЭРБ [16, 17].

При анализе корреляционных связей получена отрицательная корреляция между уровнем глицина и коллагена IV типа ($r=-0,38$, $p<0,05$), что, вероятно, обусловлено повышенным расходом данной аминокислоты на синтез коллагена IV типа вследствие активного разрушения базальных мембран. Кроме того, выявлена отрицательная корреляция между концентрацией аргинина и уровнем коллагена IV типа ($r=-0,25$, $p<0,05$), что объясняется тем, что данная аминокислота также участвует в построении молекулы коллагена, но гораздо в меньшей степени, чем глицин.

Группы 2 и 3 имели более высокие уровни кортизола в плазме крови в отличие от группы сравнения: $p_{2-4}=0,021$, $p_{3-4}=0,026$.

Положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между содержанием в плазме кортизола и коллагена IV типа ($r=0,33$, $p<0,05$), что может косвенно свидетельствовать о причастности кортизола к разрушению базальных мембран эпителия слизистой оболочки и ее сосудов. В литературе имеются указания на то, что кортизол, наряду с ММП-2 и ММП-9 (концентрация которых также возрастает у пациентов с ночным апноэ), может способствовать разрушению коллагена IV типа и подавлению его синтеза [2].

Обнаружена положительная корреляция

между концентрацией кортизола в плазме крови и ИАГ ($r=0,3$, $p<0,05$), максимальной продолжительностью апноэ ($r=0,25$, $p<0,05$), уровнем кортизола и индексом автономной активации (ИАА), связанной с респираторными событиями ($r=0,34$, $p<0,05$), что объясняется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов с СОАГС в связи с развитием фрагментации сна.

Установлена положительная взаимосвязь между уровнем коллагена IV типа и ИАГ ($r=0,3$, $p<0,05$), ИАА, связанной с респираторными событиями ($r=0,3$, $p<0,05$).

Пациенты группы 1 характеризовались наибольшей выраженностью типичной клинической симптоматики ГЭРБ по сравнению со всеми остальными группами ($p_{1-2}=0,012$, $p_{1-3}=0,0007$, $p_{1-4}=0,0001$). При этом для лиц с ГЭРБ и СОАГС была характерна низкая выраженность типичной клинической симптоматики, сопоставимая с группой сравнения (6 (4; 7,5) и 6 (4; 6) баллов, соответственно, $p_{2-4}=0,863$). Кроме того, выявлена отрицательная взаимосвязь между содержанием кортизола в плазме крови и выраженностью типичной клинической симптоматики ГЭРБ по опроснику GERDQ ($r=-0,4$, $p<0,05$), что подтверждает литературные данные о том, что при высоких уровнях кортизола ГЭРБ может характеризоваться латентным течением с отсутствием болевого синдрома.

При дальнейшем изучении корреляционных связей выявлена отрицательная корреляция между концентрацией глицина и ИАГ ($r=-0,22$, $p<0,05$). Между уровнем аргинина и ИАГ статистически значимых различий не выявлено ($r=-0,16$, $p>0,05$).

Таким образом, представленные данные подтверждают гипотезу о негативном влиянии

СОАГС на состояние слизистой пищевода при ГЭРБ, которое сопряжено с развитием аминокислотного дисбаланса, активацией катаболических процессов, реализацией эффектов кортизола, приводящих к разрушению коллагена IV типа.

Выводы

Эрозивная ГЭРБ сопровождается повышением уровня кортизола, коллагена IV типа в плазме крови и увеличением содержания аминокислот, указывающих на катаболические процессы в слизистой оболочке пищевода, снижением плазменного уровня глицина.

Выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнями коллагена IV типа и глицина, а также аргинина, что подтверждает участие данных аминокислот в синтезе изучаемого типа коллагена в условиях его повышенного разрушения у пациентов с ГЭРБ и СОАГС.

Положительная взаимосвязь между концентрацией кортизола и коллагена IV типа может указывать на участие кортизола в процессах деградации базальных мембран у пациентов с ГЭРБ.

Наличие СОАГС у пациентов с ГЭРБ ассоциировано с повышением в крови уровня кортизола и снижением уровня глицина на фоне высоких плазменных концентраций коллагена IV типа. Обнаружена положительная взаимосвязь между концентрацией коллагена IV типа и значением ИАГ, а также ИАА, связанной с респираторными событиями.

Корреляционная взаимосвязь между уровнем кортизола в плазме и ИАГ, а также ИАА, связанной с респираторными событиями, подтверждает влияние фрагментации сна на уровень данного гормона и активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Клинические проявления у пациентов с ГЭРБ и СОАГС носят стертый и малосимптомный характер. Установлена отрицательная взаимосвязь между концентрацией кортизола в плазме крови и выраженностью типичной клинической симптоматики ГЭРБ, оцениваемой по опроснику GERDQ.

Полученные клинические и лабораторные данные позволят улучшить качество диагностики ГЭРБ у пациентов с СОАГС.

Литература

- Шелкович, Ю. Я. Коллаген IV типа как биомаркер повреждения слизистой оболочки пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом обструктивного апноэ/гипноэ сна / Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко, Я. А. Колодзейский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 159-163.
- Буторина, Н. В. Роль ряда гормонов и состояния обмена коллагена в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Н. В. Буторина, Я. М. Вахрушев, А. М. Запруднов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 54-58.
- Вахрушев, Я. М. Клинико-патогенетическая оценка сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Я. М. Вахрушев, Э. Ш. Шаверская // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 85-88. – doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-85-88.
- Шамшева, Д. С. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы / Д. С. Шамшева // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 4-16.
- Basement membrane collagen IV: Isolation of functional domains / S. Boudko [et al.] // Methods Cell Biol. – 2018. – Vol. 143. – P. 171-185. – doi: 10.1016/bs.mcb.2017.08.010.
- Шелкович, Ю. Я. Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипноэ сна на уровни провоспалительных и профибротических цитокинов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю. Я. Шелкович // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т. 60, № 2. – С. 64-70.
- Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. О. Кайбышева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 5. – С. 15-23.
- Касымова, О. Д. Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна в условиях общесоматического стационара / О. Д. Касымова // Клиническая медицина Казахстана. – 2011. – Т. 22-23, № 3-4. – С. 12-14.
- Шишко, В. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: классификация, клиника, диагностика, принципы лечения (обзор литературы, часть 2) / В. И. Шишко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 50, № 2. – С. 15-23.
- Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD / E. Savarino [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Vol. 14, № 11. – P. 665-676. – doi: 10.1038/nrgastro.2017.130.
- Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556. – doi: doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556.
- Гржибовский, А. М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50-58.
- Солейко, Е. В. Механизмы развития идиопатического пролапса митрального клапана: биохимические акценты / Е. В. Солейко, И. П. Осипенко, Л. П. Солейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 51, № 3. – С. 36-39.
- Самигуллин, М. Ф. Изменения слизистой пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни под влиянием медикаментозной терапии / М. Ф. Самигуллин, Д. И. Абдулганиева // Практическая медицина. – 2010. – Т. 42, № 2. – С. 61-64.
- Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов : в 2 т. / А. О. Сырвая [и др.]. – Харьков : Щедра

- садиба плюс, 2014. – Т. 1. – 228 с.
16. Маев, И. В. Оксид азота и его роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, А. С. Трухманов, Н. В. Черемушкина // Российские медицинские вести. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 3-9.
 17. Шейбак, В. М. Микробиоценоз толстого кишечника и содержание свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе крыс / В. М. Шейбак, И. В. Николаева, А. Ю. Павлюковец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 50-58.
- ### References
1. Shelkovich YY, Shishko VI, Kolodzejskij YA. Collagen IV tipa kak biomarker povrezhdenija slizistoj obolochki pishhevoda u pacientov s gastrojezofagealnoj refljusknoj boleznju i sindromom obstruktivnogo apnoje/gipopnoje sna [Collagen type IV as biomarker of esophageal mucosa damage in patient with gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2019;17(2):159-163. doi: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-2-159-163>. (Russian).
 2. Butorina NV, Vahrushev JaM, Zaprudnov AM. Rol rjada gormonov i sostojanija obmena kollagena v patogeneze gastrojezofagealnoj refljusknoj boleznju u detej [The role of a number of hormones and the state of collagen metabolism in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease in children]. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2014;95(1):54-58. (Russian).
 3. Vahrushev JaM, Shaverskaja JeSh. Kliniko-patogeneticheskaja ocenka sochetannogo techenija hronicheskoj obstruktivnoj boleznju legkih i gastrojezofagealnoj refljusknoj boleznju [Clinical and pathogenetic assessment of the combined course of chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease]. *Pulmonologija* [Pulmonology]. 2012;(4):85-88. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-85-88. (Russian).
 4. Shamsheva DS. Sindrom obstruktivnogo apnoje sna: sovremennoe sostojanie problemy [Obstructive sleep apnea syndrome: the current state of the problem]. *Lechebnoe delo*. 2014;(1):4-16. (Russian).
 5. Boudko SP, Danylevych N, Hudson BG, Pedchenko VK. Basement membrane collagen IV: Isolation of functional domains. *Methods Cell Biol*. 2018;143:171-185. doi: 10.1016/bs.mcb.2017.08.010.
 6. Shelkovich YY. Vlijanie sindroma obstruktivnogo apnoje/gipopnoje sna na urovni provospalitelnyh i profibroticheskikh citokinov u pacientov s gastrojezofagealnoj refljusknoj boleznju [The influence of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome on the levels of proinflammatory and profibrotic cytokines in patients with gastroesophageal reflux disease]. *Problemy zdorovja i jekologii* [Health and environmental issues]. 2019;60(2):64-70. (Russian).
 7. Kajbysheva VO, Kucherjavij JuA, Truhmanov AS, Storonova OA, Konkov MJu, Maev IV, Ivashkin VT. Rezultaty mnogocentrovogo nabljudatel'nogo issledovanija po primeneniju mezhdunarodnogo oprosnika GerdQ dlja diagnostiki gastrojezofagealnoj refljusknoj boleznju [The results of a multicenter observational study about the use of the GerdQ international questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2013;23(5):15-23. (Russian).
 8. Kasymova OD. Diagnostika sindroma obstruktivnogo apnoje sna v uslovijah obshhesomaticheskogo stacionara [Diagnosis of the syndrome of obstructive sleep apnea in a general hospital]. *Klinicheskaja medicina Kazahstana* [Clinical medicine of Kazakhstan]. 2011;22,23(3,4):12-14. (Russian).
 9. Shishko VI, Petrulevich YY. Gastrojezofageal'naja refljusk'naja bolezn: klassifikacija, klinika, diagnostika, principy lechenija (obzor literatury, chast 2) [Gastroesophageal reflux disease: classification, clinic, diagnosis, principles of treatment (literature review, part 2)]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2015;50(2):15-23. (Russian).
 10. Savarino E, Bredenoord A, Fox M, Pandolfino J, Roman S, Gyawali C. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(11):665-676. doi: 10.1038/nrgastro.2017.130.
 11. Doroshenko EM, Snezhitskiy VA, Lelevich VV. Struktura pula svobodnyh aminokislot i ih proizvodnyh plazmy krovi u pacientov s ishemicheskoj boleznju serdca i projavlenijami hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [Structure of the pool of free amino acids and their derivatives in plasma of patients with ischemic heart disease and chronic cardiac insufficiency]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(5):551-556. doi: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556>. (Russian).
 12. Grzhibovskij AM. Analiz treh i bolee nezavisimyh grupp kolichestvennyh dannyh [Analysis of three or more independent groups of quantitative data]. *Jekologija cheloveka* [Human ecology]. 2008;(3):50-58. (Russian).
 13. Solejko EV, Osipenko IP, Solejko LP. Mehanizmy razvitiya idiopaticeskogo prolapsa mitral'nogo klapana: biohimicheskie akcenty [Mechanism of idiopathic mitral valve prolapse: biochemical accents]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2015;51(3):36-39. (Russian).
 14. Samigullin MF, Abdulganieva DI. Izmenenija slizistoj pishhevoda pri gastrojezofagealnoj refljusknoj boleznju pod vlijaniem medikamentoznoj terapii [Esophageal mucosa changes in gastroesophageal reflux disease under the influence of drug therapy]. *Prakticheskaja medicina* [Practical medicine]. 2010;42(2):61-64. (Russian).
 15. Syrovaja AO, Shapoval LG, Makarov VA, Petjunina VN, Graboveckaja ER, Andreeva SV, Nakonechnaja SA, Bachinskij RO, Lukjanova LV, Kozub SN, Levashova OL. Aminokisloty glazami himikov, farmacevtov, biologov [Amino acids through the eyes of chemists, pharmacists, biologists]. Vol. 1. Harkov: Shhedra sadiba plus; 2014. 228 p. (Russian).
 16. Maev IV, Truhmanov AS, Cheremushkina NV. Oksid azota i ego rol v patogeneze gastrojezofagealnoj refljusknoj boleznju [Nitric oxide and its role in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease]. *Rossijskie medicinskie vesti* [Russian medical news]. 2008;13(2):3-9. (Russian).
 17. Sheibak VM, Nikolayeva IV, Pauliukavets AJu. Mikrobiocenoza tolstogo kishechnika i sodержание svobodnyh aminokislot v mikrobnno-tkanevom komplekse krysa [Microbiocenosis of the large intestine and the content of free amino acids in the microbial-tissue complex of rats]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University]. 2014;13(3):50-58. (Russian).

BIOCHEMICAL ASPECTS OF COLLAGEN TYPE IV METABOLISM IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND/OR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME

Shaukovich Y., Shyshko V., Darashenka Y.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) seem to be comorbid conditions. However, pathogenetic interactions between these conditions are not completely researched.

Aim of the study. To determine the interrelation between plasma collagen type IV and cortisol levels and to investigate plasma amino acid composition in patients with GERD and OSAHS.

Material and methods. A total of 143 patients have been examined. Esophagogastroduodenoscopy and respiratory monitoring were performed. The patients were divided into 4 groups: group 1 – patients with GERD, group 2 – those with GERD and OSAHS, group 3 – those with OSAHS, group 4 – the comparison group. The plasma levels of cortisol, collagen type IV and amino acids were estimated.

Results. The patients with GERD and OSAHS had higher plasma levels of cortisol and collagen type IV and a low level of glycine in contrast to the comparison group. We revealed a positive correlation between plasma cortisol level and apnea/hypopnea index (AHI), between collagen type IV level and AHI as well as between the levels of cortisol and collagen type IV.

Conclusions. The presence of OSAHS in patients with GERD is associated with high levels of cortisol and collagen type IV and low levels of glycine in blood plasma.

Keywords: *gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, collagen type IV, cortisol, plasma amino acid composition.*

For citation: *Shaukovich Yu, Shyshko V, Darashenka Y. Biochemical aspects of collagen type IV metabolism in patients with gastroesophageal reflux disease and/or obstructive apnea/hypopnea syndrome. Journal of the Grodno State Medical University. 2019;17(5):538-544. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-538-544>*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Шелкович Юлия Яновна / Shaukovich Yuliya, e-mail: lazarin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5942-3778

Шишко Виталий Иосифович / Shyshko Vitali, e-mail: vshyshko@mail.ru

Дорошенко Евгений Михайлович / Darashenka Yauhenii, e-mail: dgi03@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 10.09.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 19.09.2019