

Сірчак Єлизавета Степанівна,

доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
sirchakliza777@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>
м. Ужгород, України

Дубовенко Дмитро Олегович,

аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
dmytro.dubovenko@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0009-0000-3242-8026>
м. Ужгород, України

Сірчак Степан Степанович,

завідувач хірургічного відділення №1,
КНП «Лікарня Святого Мартина»
szircsakalla@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-8049-8464>
м. Мукачево, України

Росола Тетяна Федорівна,

кандидат біологічних наук, доцент,
доцент кафедри анатомії людини та гістології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
tetyana.rosola@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-5323-8678>
м. Ужгород, України

Особливості зміни рівня нейроактивних речовин та амінокислот у сироватці крові на різних етапах лікування жовчнокам'яної хвороби у хворих на метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки та зміни показника індексу маси тіла

Вступ. У пацієнтів з безсимптомними жовчаними каменями, виявленими випадково, ймовірність розвитку симптомів або ускладнень становить від 1% до 2% на рік. Отже, вивчення особливостей нейрогуморальної регуляції при жовчнокам'яній хворобі (ЖКХ), особливо у хворих на хронічні ураження печінки потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження: визначити особливості зміни нейрогуморальної регуляції та амінокислотний дисбаланс у сироватці крові у хворих на ЖКХ та метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки (МАЖХП).

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 134 хворих на МАЖХП та ЖКХ (на різних етапах проведення холецистектомії (ХЕ)). Хворих розподілено від методу лікування ЖКХ, а також можливих наслідків проведеної ХЕ. В І групу ввійшло 62 хворих з МАЖХП та ЖКХ, які не потребували хірургічного лікування. До ІІ групи віднесено 44 пацієнтів із МАЖХП та ЖКХ, яким виконано лапароскопічну ХЕ (хворі обстежені на етапі стаціонарного лікування, через 1–2 дні після ХЕ). ІІІ групу склали 28 пацієнтів із МАЖХП та постхолецистектомічним синдромом (ПХЕС). Усім обстеженим пацієнтам проведено визначення рівнів вільних амінокислот у сироватці крові, а також оцінено рівні серотоніну (5Т) та холецистокініну (ССК).

Результати дослідження та їх обговорення. Серед хворих І груп частіше виявлено осіб із надмірною вагою тіла (29,0% обстежених), тоді як серед пацієнтів ІІ групи, яким виконано ХЕ – пацієнтів із МАЖХП та ЖКХ із ожирінням І ст. (31,8% хворих). У хворих з МАЖХП та ЖКХ (на різних етапах його лікування) встановлено достовірне зниження рівня орнітину (Orn), аргініну (Arg), аланіну (Ala), серину (Ser), триптофану (Trp), тирозину (Tyr), треоніну (Thr), метіоніну (Met), лейцину (Leu) у сироватці крові. Ці зміни у обстежуваних нами пацієнтів супроводжувалися достовірним збільшенням показника цистеїну (Cys), глутаміну (Gln), проліну (Pro), валіну (Val), аспарагіну (Asp), фенілаланіну (Phe). При ЖКХ у хворих з МАЖХП діагностовано значне зменшення рівня серотоніну у сироватці крові, що найбільш виражено в пацієнтів після проведення ХЕ (зниження до $234,5 \pm 2,6$ мкг/л – $p < 0,01$). Рівень ССК у всіх обстежуваних групах перевищував показник контрольної групи із максимальним значенням у осіб ІІ групи. Також високі показники ССК діагностовано у хворих ІІІ групи (збільшення його рівня до $1,38 \pm 0,06$ нг/мл при нормі $0,94 \pm 0,07$ нг/мл у контрольної групи – $p < 0,05$).

Висновки. 1. У хворих з ЖКХ при МАЖХП встановлено зниження рівня серотоніну, що корелює із показником триптофану у сироватці крові незалежно від методу лікування ураження жовчовидільної системи.

2. У хворих з МАЖХ встановлено збільшення рівня ССК у сироватці крові із максимальним показником після проведення ХЕ (збільшення до $1,74 \pm 0,09$ нг/мл – $p < 0,01$), а також у пацієнтів із ПХЕС. (збільшення до $1,38 \pm 0,06$ нг/мл – $p < 0,01$).

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки/метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки; жовчнокам'яна хвороба; холецистектомія; постхолецистектомічний синдром; ожиріння; серотоніну; холецистокінін; вільні амінокислоти сироватки крові.

Sirchak Yelyzaveta Stepanivna, Doctor of Sci (Med), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, Uzhhorod National University, sirchakliza777@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>, Uzhhorod, Ukraine

Dubovenko Dmytro Olehovych, PhD student at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, Uzhhorod National University, dmytro.dubovenko@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0009-0000-3242-8026>, Uzhhorod, Ukraine

Sirchak Stepan Stepanovich, Head of Surgical Department No. 1, KNP "St. Martin's Hospital", szircsakalla@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-8049-8464>, Mukachevo, Ukraine

Rosola Tetyana Fedorivna, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Human Anatomy and Histology, Uzhhorod National University, tetyana.rosola@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5323-8678>, Uzhhorod, Ukraine

Features of changes in the levels of neuroactive substances and amino acids in blood serum at different stages of treatment of gallstone disease in patients with metabolically associated fatty liver disease and changes in the body mass index

Introduction. In patients with asymptomatic gallstones detected incidentally, the probability of developing symptoms or complications is 1% to 2% per year. Therefore, further study of the characteristics of neurohumoral regulation in gallstone disease (GSD), especially in patients with chronic liver damage, is needed.

The purpose of the study: To determine the changes in neurohumoral regulation and amino acid imbalance in blood serum in patients with GSD and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD).

Object and research methods. 134 patients with MAFLD and GSD (at various stages of cholecystectomy (ChE)) were examined. Patients were divided according to the method of treatment of GSD, as well as the possible consequences of ChE. Group I included 62 patients with MAFLD and GSD who did not require surgical treatment. Group II included 44 patients with MAFLD and GSD who underwent laparoscopic ChE (patients were examined during inpatient treatment, 1-2 days after ChE). Group III consisted of 28 patients with MAFLD and postcholecystectomy syndrome (PCHES). All examined patients underwent determination of free amino acid levels in blood serum, as well as assessment of serotonin (ST) and cholecystokinin (CCK) levels.

Research results and their discussion. Among patients in group I, overweight individuals were more common (29.0% of those examined), while among patients in group II who underwent ChE – patients with MAFLD and GSD with grade I obesity were more common (31.8% of patients). In patients with MAFLD and GSD (at various stages of treatment), a significant decrease in the levels of ornithine (Orn), arginine (Arg), alanine (Ala), serine (Ser), tryptophan (Trp), tyrosine (Tyr), threonine (Thr), methionine (Met), and leucine (Leu) in the blood serum. These changes in the patients we examined were accompanied by a significant increase in the levels of cysteine (Cys), glutamine (Gln), proline (Pro), valine (Val), asparagine (Asp), and phenylalanine (Phe). In patients with MAFLD, a significant decrease in serum serotonin levels was diagnosed, which was most pronounced in patients after ChE (decrease to $234.5 \pm 2.6 \mu\text{g/L}$ – $p < 0.01$). The level of CCK in all examined groups exceeded that of the control group, with the maximum value in group II. High CCK levels were also diagnosed in patients in group III (an increase in its level to $1.38 \pm 0.06 \text{ ng/ml}$, compared to the norm of $0.94 \pm 0.07 \text{ ng/ml}$ in the control group – $p < 0.05$).

Conclusions. 1. In patients with GSD and MAFLD, a decrease in serotonin levels was found, which correlates with the level of tryptophan in the blood serum, regardless of the method of treatment of the biliary system.

2. In patients with MAFLD, an increase in serum CCK levels was observed, with the maximum value after ChE (increase to $1.74 \pm 0.09 \text{ ng/ml}$ – $p < 0.01$), as well as in patients with PCHES (increase to $1.38 \pm 0.06 \text{ ng/ml}$ – $p < 0.01$).

Key words: non-alcoholic fatty liver disease/metabolically associated fatty liver disease; gallstone disease; cholecystectomy; postcholecystectomy syndrome; obesity; serotonin; cholecystokinin; free serum amino acids.

Біліарна система відповідає за вироблення, зберігання та секрецію жовчі за участі печінки, жовчного міхура та жовчних проток. Жовчні протоки поділяються на внутрішньопечінкові та позапечінкові. Жовч секретується гепатоцитами (600-1000 мл за добу) і є унікальною лужною рідиною (рН від 7,5 до 8,1). Далі жовч очищується епітеліальними клітинами, що вистилають жовчні шляхи, і стає кислою в жовчному міхурі (рН від 5,2 до 6,0). Жовчний міхур зберігає цю рідину, де вона концентрується і згодом вивільняється в травний тракт через загальну жовчну протоку. Після отримання стимуляції за участі гормону холецистокініну (ССК) з кишкового тракту внаслідок надходження їжі в просвіт кишечника, жовчний міхур скорочується і виділяє жовч у дванадцятипалу кишку. Жовч складається переважно з води з розчиненими речовинами, включаючи холестерин, амінокислоти, ферменти, вітаміни, важкі метали, жовчні солі, білірубін і фосфоліпіди [1, 2, 3].

Гепатоцити мають специфічні транспортери на своїх апікальних і базалатеральних мембранах, які відіграють центральну роль у синтезі каналцевої жовчі

і складаються з 2 компонентів: каналцевої фракції, що залежить від жовчної кислоти, та каналцевої фракції, що не залежить від жовчної кислоти. Завдяки enteroгепатичній циркуляції та повторній секреції специфічних жовчних кислот, таких як урсодезоксихолева кислота, ці жовчні кислоти мають вищу холеретичну активність і генерують більший об'єм жовчі [1].

Клітини, що вистилають внутрішньопечінкові та позапечінкові жовчні протоки, називаються холангіоцитами. Роль холангіоцитів заключається у зміні та вдосконаленні вмісту жовчі, що синтезується в печінці, за допомогою складного механізму, контрольованого багатьма молекулами, гормонами та нейротрансмітерами. При стимуляції рецептори секретину на холангіоцитах збільшують секрецію бікарбонату в жовчі. Інші гормони, такі як ацетилхолін і вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), збільшують секрецію бікарбонату в жовчі, тоді як гормони дофамін, соматостатин і гастрин пригнічують стимульований секретинном витік бікарбонату в жовч. Нейрогормональні механізми контролюють моторику жовчних шляхів за допомогою

гормону холецистокініну, блукаючого та спланхнічного нервів. Ця нейрогормональна регуляція дозволяє інтегрувати моторику жовчного міхура та сфінктера Одді з фазами голодування та травлення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1].

Процес секреції жовчі регулюється двома гормонами: холецистокініном (ССК) і секретином. ССК секретується клітинами І тонкої кишки у відповідь на жири і білки, викликаючи скорочення жовчного міхура. Це скорочення призводить до переміщення жовчі з міхурового протоку в загальний жовчний проток. Одночасно сфінктер Одді розслабляється, і жовч може потрапити в просвіт дванадцятипалої кишки. Секретин секретується клітинами S у дванадцятипалій кишці у відповідь на шлункову кислоту в просвіті дванадцятипалої кишки. Секретин стимулює клітини жовчних і панкреатичних проток до секреції води і бікарбонату, ефективно збільшуючи об'єм жовчі, що надходить у дванадцятипалу кишку [4].

При голодуванні потік печінкової жовчі перенаправляється до жовчного міхура через опір сфінктера Одді. У фазі травлення жовчний міхур скорочується, а сфінктер Одді розслабляється, дозволяючи жовчі надходити в дванадцятипалу кишку для перетравлення і всмоктування жирів [1]. Закупорка системи жовчних проток призводить до порушення відтоку жовчі з печінки в кишковий тракт і може визначатись на будь-якій частині жовчовивідної системи. Біліарна обструкція зазвичай визначається як блокування позапечінкової біліарної системи. Біліарна обструкція є поширеним явищем і вражає значну частину населення світу, спричиняючи значну захворюваність і смертність. Найпоширенішою етіологією біліарної обструкції є холедохолітиаз або жовчні камені, що спричиняють позапечінкову блокаду жовчних проток [5].

Холедохолітиаз – це наявність каменів у загальній жовчній протоці (ЗЖП). За оцінками, камені в загальному жовчному протоці присутні у 1–15% пацієнтів з холелітиазом [6]. Холелітиаз або жовчні камені – це затверділі відкладення травної рідини, які можуть утворюватися у жовчному міхурі. У США 6% чоловіків і 9% жінок мають жовчні камені, більшість з яких є безсимптомними. У пацієнтів з безсимптомними жовчними каменями, виявленими випадково, ймовірність розвитку симптомів або ускладнень становить від 1% до 2% на рік. Безсимптомні камені в жовчному міхурі, виявлені в при функціонуючому жовчному міхурі та нормальному жовчному дереві, не потребують лікування, якщо не розвиваються симптоми. Однак приблизно у 20% цих безсимптомних жовчних каменів протягом 15 років спостереження розвиваються клінічна маніфестація симптомів. Ці жовчні камені можуть далі розвиватися і спричиняти ускладнення, такі як холедистит, холангіт, холедохолітиаз, жовчнокам'яний панкреатит і, рідко, холангіокарцинома [7].

Біохімічні показники крові є надзвичайно корисними для виявлення та оцінки порушень функції жовчних шляхів. Комплексний біохімічний аналіз, що оцінює активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) в сироватці крові, лужної фосфатази (ЛФ), білірубину, альбуміну та загального білка, відіграють важливу роль у визначенні гепатоцелюлярного або холестатичного типу

захворювання печінки. Гепатоцелюлярне ураження печінки супроводжується значним підвищенням активності АЛТ та АСТ, тоді як холестатичний тип захворювання печінки супроводжується підвищенням рівня ЛФ в сироватці крові [8].

Отже, вивчення особливостей нейрогуморальної регуляції при жовчнокам'яній хворобі (ЖКХ), особливо у хворих на хронічні ураження печінки потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження: визначити особливості зміни нейрогуморальної регуляції та амінокислотний дисбаланс у сироватці крові у хворих на ЖКХ та метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки (МАЖХП).

Об'єкт і методи дослідження. На клінічних базах кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України знаходилося 134 хворих на МАЖХП та ЖКХ (на різних етапах проведення холецистектомії (ХЕ)). Обстежені хворі з МАЖХП за період від 2020 р. по 2025 рр. проходили обстеження та лікування у гастроентерологічному, ендокринологічному, хірургічному відділеннях КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради, в хірургічному відділенні №1 КНП «Лікарня Святого Мартина», а також знаходились на диспансерному спостереженні за місцем проживанням у сімейного лікаря чи гастроентеролога. Хворих розподілено на три групи в залежності терміну та особливостей лікування ЖКХ.

Серед обстежених хворих з МАЖХП та ураженням жовчовивідної системи переважали жінки (їх було 86 (64,2%)), середній вік для них складав $42,7 \pm 4,8$ років. Чоловіків в було 48 (35,8%), середній вік їх становив $43,6 \pm 5,1$ рік. В контрольну групу віднесено 30 практично здорових осіб (серед них чоловіків було 17 (56,7%), жінок – 13 (43,3%). Середній вік чоловіків контрольної групи склав $43,1 \pm 4,4$ роки, а середній вік жінок контрольної групи – $42,7 \pm 5,3$ роки.

Хворих з МАЖХП розподілено від методу лікування ЖКХ, а також можливих наслідків проведеної ХЕ. В І групу ввійшло 62 хворих з МАЖХП та ЖКХ, які не потребували хірургічного лікування. Хворим І групи при потребі призначено вживання міотропних спазмолітичних засобів. До ІІ групи віднесено 44 пацієнтів із МАЖХП та ЖКХ, яким виконано лапароскопічну ХЕ (хворі обстежені на етапі стаціонарного лікування, через 1–2 дні після ХЕ). ІІІ групу склало 28 пацієнтів із МАЖХП та постхолецистектомічним синдромом (ПХЕС).

Проведені обстеження та лікування (консервативне чи хірургічне) виконано за згодою пацієнтів (від усіх хворих та обстежених із контрольної групи отримано письмову згоду на проведення відповідних методів діагностики та лікування) із дотриманням усіх заходів для забезпечення анонімності даних. Методика досліджень відповідала всім вимогам Гельсінської декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та чинним вимогам законодавства України.

Критеріями включення в дослідження було: підтверджений діагноз ЖКХ у хворих на МАЖХП (І та ІІ група обстежених); клінічні, лабораторні та інструментальні прояви ПХЕС у хворих із МАЖХП.

Критеріями виключення із дослідження було: алко-гольна хвороба печінки, ураження печінки гепатотропними вірусами (віруси гепатитів В, С, D), аутоімунний гепатит, гемохроматоз, хвороба Вільсона-Коновалова; поліпоз жовчного міхура, холангіоцелюлярна карцинома; рак підшлункової залози; туберкульоз легень (активна форма); психіатричні захворювання; вагітність та лактація; системні аутоімунні захворювання; ВІЛ інфекція; онкологічні захворювання; вагітність та лактація.

Усім обстеженим хворим з МАЖХП проведено загальноклінічні, антропометричні, лабораторно-інструментальні методи обстеження. Для виставлення клінічного діагнозу оцінювали характеризували скарги та враховували анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні оцінювали зріст, вагу, обвід талії і розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Відповідно до рекомендацій ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ: ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня.

Діагноз НАЖХП/МАЖХП або стеатотичної хвороба печінки, асоційованої із метаболічними розладами виставлено відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП/МАЖХП. Ступінь ураження печінки визначали за допомогою онлайн-калькуляторів, а також за даними еластометрії та стеатометрії печінки. Усім обстеженим хворим проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою з акцентом на показники печінки та гепатобіліарну систему. При потребі виконано комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію

(МРТ), МРТ-холангіографія, а також при необхідності – ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (з діагностичною або лікувальною метою).

Показники біохімічного аналізу крові визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора типу «GBG ChemWell 2910» фірми «Awareness Technology Inc.» (США) та напівавтоматичного біохімічного аналізатора «ВА-88А» фірми «Mindray» (Китай), а також за загальноприйнятою ручною методикою.

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) у сироватці крові проводили визначення рівня ССК (тест-системи фірми «Peninsula Laboratories», США). Визначено рівень серотоніну (ST) у сироватці крові за допомогою високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі Agilent 1100 (тест-системи Agilent Technologies, США).

Кількісне визначення рівня вільних амінокислот (ВАК) у сироватці крові здійснили за методикою обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елювання з електрохімічним детектуванням (І. Н. Краснова та інші, 2000 р.). Для хроматографії використовували рідинний хроматограф з електрохімічним детектором. Потенціал електроду становила +0,75 та +0,85 В. Металева колонка (250*4,0 мм) була наповнена сорбентом Сферисорб ODS зернистістю 5 мкм. Рухома фаза містила 18 об.% метанолу, 0,01 М гідрофосфату натрію, 0,01 М дигідрофосфату натрію, 0,002 М ЕДТА (рН 7,0).

Аналіз і обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати дослідження та їх обговорення. Після проведення антропометричного дослідження хворих розподілено за показником ІМТ – рис. 1.

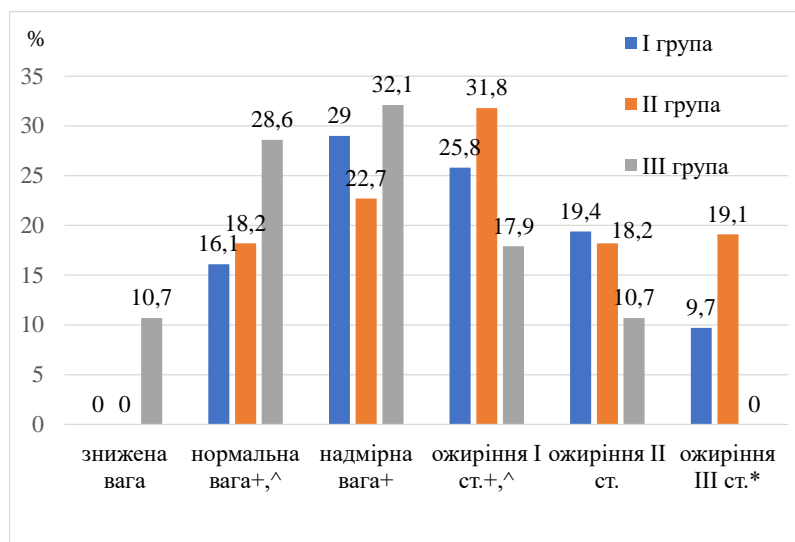


Рис. 1. Розподіл хворих з МАЖХП та ураженням жовчновидільної системи за показником ІМТ

Примітка: між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; між показниками у хворих II та III груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; між показниками у хворих I та III груп різниця статистично достовірна: ^ – $p < 0,05$.

Як вказують отримані результати, серед хворих I груп частіше виявлено осіб із надмірною вагою тіла (29,0% обстежених), тоді як серед пацієнтів II групи, яким виконано ХЕ – пацієнтів із МАЖХП та ЖКХ із ожирінням I ст. (31,8% хворих). Звертає увагу той факт, що знижена маса тіла діагностовано лише серед осіб III групи (МАЖХП у поєднанні із ПХЕС) – у 10,7% хворих. Проте, ожиріння III ст. – діагностовано переважно в осію I–II груп.

Проаналізовано рівні ВАК у сироватці крові в обстежуваних хворих з МАЖХП та ураженням жовчовидільної системи – табл. 1.

У хворих з МАЖХП та ЖКХ (на різних етапах його лікування) встановлено достовірне зниження рівня орнітину (Orn), аргініну (Arg), аланіну (Ala), серину (Ser), триптофану (Trp), тирозину (Tyr), треоніну (Thr), метіоніну (Met), лейцину (Leu) у сироватці крові. Ці зміни у обстежуваних нами пацієнтів супроводжувалися достовірним збільшенням показника цистеїну (Cys), глутаміну (Gln), проліну (Pro), валіну (Val), аспа-

рагіну (Asp), фенілаланіну (Phe). Показники гістидину (His), гліцину (Gly) та ізолейцину (ILeu) фактично не відрізнялись від таких показників контрольної групи.

Слід зауважити, що більш виразні зміни встановлено у хворих II групи (хворі з МАЖХП, яким виконано ХЕ терміном 1–2 дні після оперативного втручання), а також у пацієнтів I групи (пацієнти із МАЖХП та ЖКХ, яким призначено лише консервативна терапія). Проте, у хворих III групи (особи із МАЖХП та ПХЕС) за даними аналізу рівнів ВАК у сироватці крові також діагностовано амінокислотний дисбаланс.

Проведено оцінку рівня серотоніну у сироватці крові в обстежених нами пацієнтів, а також його залежність від рівня деяких ВАК у даних хворих.

При ЖКХ у хворих з МАЖХП діагностовано значне зменшення рівня серотоніну у сироватці крові, що найбільш виражено в пацієнтів після проведення ХЕ (зниження до 234,5±2,6 мкг/л – p<0,01). Проте, в хворих I та III груп також діагностовано значне зменшення рівня серотоніну у сироватці крові (табл. 2). Рівень

Таблиця 1

Показники ВАК у сироватці крові в обстежених

ВАК (нмоль/мл)	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі		
		I група (n=62)	II група (n=44)	III група (n=28)
Cys	175,1±2,2	210,7 ±1,4**±	214,3±1,7**^^	192,8±1,9*
Orn	247,3±2,8	221,7±1,8*±	218,2±1,3*^	235,7±2,0*
Lys	267,5±1,7	259,0±2,6	251,4±1,1^	262,3±2,4
His	89,0±0,6	85,4 ±0,7	83,1±0,9	86,3±0,5
Arg	93,4±0,8	52,9±0,6**±±	50,3±0,5**^^	71,5±0,9**
Asp	8,1±0,3	8,8±0,4	10,6±0,6*+^	8,9±0,4
Ser	118,0±1,6	104,4±1,3*	102,4±0,9*	110,6±1,0
Gly	276,5±2,0	270,6±1,4	273,4±1,9	275,4±1,8
Gln	517,1±1,9	529,7±2,0	548,2±2,4*+^	530,1±2,1
Thr	162,3±2,6	141,2±1,9*	130,6±1,7**+^	140,3±1,7*
Ala	419,2±2,7	371,3±2,1*±	356,9±2,0**+^^	384,5±2,6*
Pro	146,3±1,6	200,3±2,5*	212,8±1,9**+^	201,6±2,9*
Tyr	62,5±0,9	50,3±0,9*	41,8±0,8**+^	48,9±0,7*
Trp	54,1±0,8	38,7±0,7*	33,9±1,4*+^	40,9±0,3*
Met	26,2±0,5	15,8±0,7*	15,1±0,8*^	16,4±0,5*
Val	216,3±2,1	242,3±1,0*±	248,0±1,6*	250,3±1,1*
Phe	85,0±0,8	85,9±1,4	90,5±1,0*	88,7±0,8
Leu	123,7±1,4	99,3±1,7*	87,5±0,7**+^	92,5±1,3*
ILeu	117,6±0,8	116,8±1,9	111,5±1,2	112,4±1,6

Примітка: між показниками у хворих та групи контролю різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – p<0,05; між показниками у хворих II та III груп різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; між показниками у хворих I та III груп різниця статистично достовірна: ± – p<0,05; ±± – p<0,01.

Таблиця 2

Рівень серотоніну та ССК у сироватці крові в обстежених

Показник	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі		
		I група (n=62)	II група (n=44)	III група (n=28)
Серотонін, мкг/л	315,71±2,82	258,05±3,15**±	234,53±2,62**+^	271,89±1,96*
ССК, нг/мл	0,94±0,07	1,12±0,05*	1,74±0,09**+^^	1,38±0,06*±

Примітка: між показниками у хворих та групи контролю різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; між показниками у хворих II та III груп різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05; між показниками у хворих I та III груп різниця статистично достовірна: ± – p<0,05.

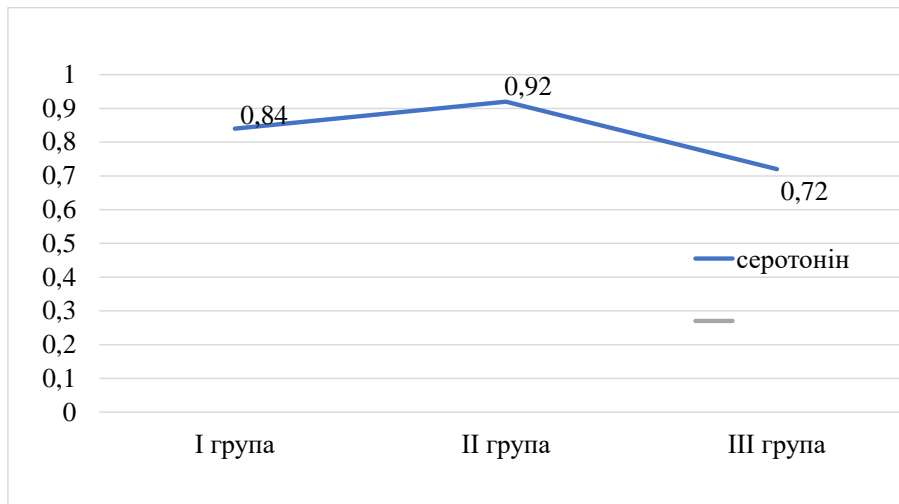


Рис. 2. Залежність між рівнем триптофану та показниками серотоніну у сироватці крові у обстежених хворих

ССК у всіх обстежуваних групах перевищував показник контрольної групи із максимальним значенням у осіб II групи. Також високі показники ССК діагностовано у хворих III групи (збільшення його рівня до $1,38 \pm 0,06$ нг/мл при нормі $0,94 \pm 0,07$ нг/мл у контрольної групи – $p < 0,05$).

Проведено кореляційний аналіз між рівнем серотоніну та триптофану у сироватці крові – рис. 2.

Встановлено сильна кореляція між зниженням рівня серотоніну та показником триптофану у сироватці крові у хворих II групи ($r = 0,92$; $p < 0,01$) та обстежених I групи ($r = 0,84$; $p < 0,01$) та середньої сили інтенсивності кореляція у пацієнтів III групи ($r = 0,72$; $p < 0,05$).

Отже, як вказують результати отриманих даних, у хворих з ЖКХ на різних етапах її лікування при МАЖХП встановлено зміна резервів ВАК у сироватці крові, а також зменшення нейрогормону, особливо при ВХ шлунку та ДПК. При цьому, персистування Н.рулогі у хворих з ОХ хребта та ураженням ЕГДЗ має більш виражені клінічні ознаки захворювання, а саме рефлюксної хвороби, хронічного гастриту чи виразкової хвороби.

Обговорення отриманих результатів. Неалкогольна жирова хвороба печінки/МАЖХП – це спектр метаболічних порушень, що варіюються від простого накопичення тригліцеридів у гепатоцитах до стеатозу печінки із запаленням, балонізацією та фіброзом. Доведено, що патогенез НАЖХП супроводжується підвищеним окислювальним стресом із витратою основного клітинного антиоксиданту – глутатіону (GSH). Печінка відіграє фундаментальну роль у метаболізмі сірчаних сполук, хоча дані про стан тіолів у плазмі крові при НАЖХП є суперечливими. Pastore A. та співавтори (2014) залучили 63 пацієнтів з НАЖХП і проаналізували всі тіоли плазми крові, такі як гомоцистеїн (Hcy), цистеїн (Cys), цистеїнілглутатин (CysGly) і GSH у плазмі крові. Рівні Hcy, Cys та CysGly у плазмі крові пацієнтів з НАЖХП були підвищені ($p < 0,0001$), тоді як рівні GSH були знижені порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$). Навпаки, пацієнти зі стеатогепатитом мали

нижчі рівні Hcy та Cys, ніж пацієнти без нього. Крім того, було виявлено позитивну кореляцію між Hcy та Cys і наявністю фіброзу у дітей з НАЖХП. Ці дані продемонстрували порушення метаболізму сірки в печінці у дітей з НАЖХП, а також вказують на те, що високі рівні Hcy та Cys, ймовірно, корелюють з більш тяжким гістологічним ураженням печінки, що пов'язано з механізмами, які потребують подальшого дослідження [9].

Дослідження Babu Balagopal P. et al (2024) вказує на позитивний ефект 16-тижневого лікування із використанням N-ацетил цистеїну у дітей із МАЖХП та ожирінням на показники окислювального стресу, запалення та інсулінорезистентності, а також показники функціонального стану печінки [10]. Інше дослідження, проведене за участю пацієнтів із НАЖХП, які отримували N-ацетил цистеїну, продемонстрували безпеку та ефективність у покращенні стеатозу, фіброзу та метаболічних показників, що є новою стратегією в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту [11].

Отримані нами результати також вказують на збільшення рівня цистеїну у хворих з МАЖХП, що максимально виражено у пацієнтів із ЖКХ, яким виконано лапароскопічну ХЕ. Наші результати також свідчать про зміну рівня триптофану у сироватці крові, а саме – його зменшення, що асоціює із зниженим показником ST у сироватці крові у всіх обстежуваних нами хворих з МАЖХП та ЖКХ.

Відомо, що жовчні камені є фактором ризику розвитку депресивних симптомів у дорослих [12]. Гіпотеза про серотонін, як причину депресії досі залишається впливовою та неоднозначною [13]. Наприкінці 1960-х років була опублікована гіпотеза про серотонін, яка припускала, що серотонін відіграє ключову роль у депресивних розладах. Однак ця гіпотеза все більше піддається сумніву, оскільки є докази впливу інших нейромедіаторів, таких як норадреналін, глутамат і дофамін, а також більш масштабних системних причин, таких як змінена активність лімбічної мережі або запальні процеси [14]. Основні напрямки щодо досліджень серотоніну не надають послідовних доказів існування асоціації між серо-

тоніном і депресією, а також не підтверджують гіпотезу про те, що депресія спричинена зниженням активності або концентрації серотоніну. Деякі докази узгоджуються з можливістю того, що тривале вживання антидепресантів знижує концентрацію серотоніну [13].

Отже, отримані нами дані свідчать про порушення нейрогуморальної регуляції на тлі амінокислотного дисбалансу при ЖКХ у хворих на МАЖХП. Потрібно проведення більш глибоких досліджень для з'ясування ролі нейrogормонів та амінокислотного дисбалансу у прогресування клінічних ознак ураження гепатобілярної системи при ЖКХ у хворих з МАЖХП.

Інформація пор конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Сірчак Є.С. – концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних;

Дубовенко Д.О. – відбір тематичних пацієнтів, обробка та аналіз матеріалів, статистичний аналіз отриманих даних, написання рукопису;

Сірчак С.С. – відбір тематичних пацієнтів II групи;

Росола Т.Ф. – обробка отриманих даних.

ЛІТЕРАТУРА

- Dave HD, Shumway KR, Al Obaidi NM. Physiology, Biliary. [Updated 2022 Dec 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537107/>
- Hundt M, Wu CY, Young M. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Biliary Ducts. 2023 Jul 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29083810.
- Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, et al. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation*. 2019 Jul;103(7):1405-1413. doi: 10.1097/TP.0000000000002500. PMID: 30395120; PMCID: PMC6613725.
- Hundt M, Basit H, John S. Physiology, Bile Secretion. 2022 Sep 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29262229.
- Coucke EM, Akbar H, Kahloon A, Lopez PP. Biliary Obstruction. 2022 Nov 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30969520.
- McNicol CF, Pastorino A, Farooq U, Froehlich MJ, St Hill CR. Choledocholithiasis. 2023 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 28722990.
- Tanaja J, Lopez RA, Meer JM. Cholelithiasis (Archived). 2024 Aug 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29262107.
- Iluz-Freundlich D, Zhang M, Uhanova J, Minuk GY. The relative expression of hepatocellular and cholestatic liver enzymes in adult patients with liver disease. *Ann Hepatol*. 2020 Mar-Apr;19(2):204-208. doi: 10.1016/j.aohp.2019.08.004. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31628070.
- Pastore A, Alisi A, di Giovamberardino G, et al. Plasma levels of homocysteine and cysteine increased in pediatric NAFLD and strongly correlated with severity of liver damage. *Int J Mol Sci*. 2014 Nov 17;15(11):21202-14. doi: 10.3390/ijms151121202. PMID: 25407526; PMCID: PMC4264220.
- Babu Balagopal P, Kohli R, Uppal V, et al. Effect of N-acetyl cysteine in children with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-A pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 Sep;79(3):652-660. doi: 10.1002/jpn3.12312. Epub 2024 Jul 8. PMID: 38973318.
- Zakaria AY, Badawi R, Osama H, Abdelrahman MA, El-Kalaawy AM. A Comparative Study of N-Acetyl Cysteine, Rosuvastatin, and Vitamin E in the Management of Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Randomized Controlled Trial. *Pharmaceuticals*. 2025; 18 (5): 650. <https://doi.org/10.3390/ph18050650>
- Ruidong Ma, Wei Li, Qiufeng Peng et al. Association Between Gallstones and Depressive Symptoms: Results from NHANES and Mendelian Randomization. *Psychology Research and Behavior Management* 2024;17 3659–3676.
- Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023; 28: 3243–3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Svenja Bremshey, Juliana Groß, Kim Renken, Olivia Andrea Masseck. The role of serotonin in depression—A historical roundup and future directions. *Journal of Neurochemistry*. 2023; 168: 1751-1779. <https://doi.org/10.1111/jnc.16097>

Дата першого надходження рукопису до видання: 26.08.2025

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 23.09.2025

Дата публікації: 28.11.2025