

МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ТКАНИНАХ ШКТ ТА МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ

Кочін Ігор Васильович,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри клінічної фармакології,
патологічної анатомії та соціальної медицини,
Державний заклад «Луганський державний медичний університет»
ORCID: 0000-0001-7488-8864

Чередниченко Дар'я Олександрівна,
асистент кафедри клінічної фармакології,
патологічної анатомії та соціальної медицини
Державний заклад «Луганський державний медичний університет»
ORCID: 0009-0000-0872-3033

Голій Андрій Андрійович,
асистент кафедри хірургічних хвороб
Державний заклад «Луганський державний медичний університет»
ORCID: 0009-0008-6922-5271

Оксидативний стрес розглядається як один із ключових універсальних механізмів ушкодження слизової оболонки шлунка та кишечника, що лежить в основі розвитку запальних, ерозивно-виразкових і дегенеративних процесів у тканинах шлунково-кишкового тракту. Дисбаланс між надмірною продукцією реактивних форм кисню та азоту й недостатністю ендогенних антиоксидантних систем зумовлює ліпопероксидацію клітинних мембран, окиснювальну модифікацію білків і ДНК, порушення бар'єрної функції епітелію та активацію прозапальних сигнальних шляхів. У слизовій оболонці формується комплекс морфологічних змін, що включає деструкцію ентероцитів, інфільтрацію нейтрофілами, формування крипт-абсцесів, порушення мікроциркуляції та активацію апоптотичних каскадів. Експериментальні моделі оксидативного стресу, зокрема індукція D-галактозою, хімічними агентами або ішемією-реперфузією, дозволяють відтворити структурні та функціональні порушення слизової оболонки і оцінити роль молекулярних механізмів, зокрема NF-κB, MAPK та мітохондріальної дисфункції.

Ключові слова: оксидативний стрес, слизова оболонка, шлунок, кишка, ліпопероксидація, антиоксидантна система, інгібітори протонної помпи, *Helicobacter pylori*.

Вступ. У сучасній гастроентерології традиційний підхід до вивчення патології слизової оболонки шлунка та кишечника тривалий час був зосереджений переважно на етіологічних чинниках — інфекційних агентах, медикаментозному впливі або кислотно-пептичній

агресії. Проте накопичення експериментальних і клініко-морфологічних даних свідчить, що оксидативний стрес є універсальним патогенетичним механізмом, який не лише супроводжує, але й визначає глибину структурних ушкоджень тканин травного тракту. Саме

дисбаланс між генерацією реактивних форм кисню та азоту і здатністю анти-оксидантної системи їх нейтралізувати запускає каскад молекулярних і клітинних змін, що призводять до деструкції епітелію, активації прозапальних сигнальних шляхів та формування хронічного запалення [4]. Необхідно підкреслити, що ураження слизової оболонки шлунка у разі пептичної виразки, зокрема асоційованої з *Helicobacter pylori*, супроводжується масивною продукцією реактивних форм кисню внаслідок інфільтрації нейтрофілами та активації запальних клітин [7]. Отже, бактеріальний фактор у цьому контексті виступає лише тригером, тоді як безпосереднім медіатором ушкодження є оксидативний дисбаланс [9]. Аналогічні закономірності простежуються і під час запальних захворювань кишечника. Надмірна продукція ROS у коло ректальній слизовій оболонці призводить до окиснювальних модифікацій ліпідів, білків та нуклеїнових кислот, активації NF-κB і MAPK-залежних сигнальних шляхів та посилення синтезу прозапальних цитокінів [4; 6]. Слід звернути увагу і на те, що оксидативний стрес бере участь не лише у розвитку запальних змін, але й у процесах старіння слизової оболонки. Модель індукованого D-галактозою старіння демонструє посилення генерації ROS, розвиток запальної інфільтрації та структурні зміни епітелію і м'язового шару товстої кишки [2; 17]. Це свідчить про універсальність окиснювального механізму, який поєднує інфекційні, запальні та вікові аспекти патології.

У сучасній науковій літературі, що стосується патології шлунково-кишко-

вого тракту, найбільш часто трапляється тема оксидативного стресу як універсального механізму ушкодження слизової та м'язових шарів кишечника. В усіх наданих джерелах ця проблема розглядається крізь призму різних моделей та клінічних станів, але спільним знаменником є морфологічні зміни, спричинені надмірним утворенням реактивних форм кисню (ROS) та азоту (RNS). По-перше, експериментальні моделі штучного старіння, зокрема індукція D-галактозою, демонструють ранні прояви ушкодження епітелію та гладеньких м'язів товстої кишки. У щурів, яким вводили D-Gal, спостерігалися інфільтрація лейкоцитів, порушення щільних контактів та підвищена експресія маркерів клітинного старіння (p16Ink4a, lamin B1), що підтверджує роль оксидативного стресу у запуску процесів «inflammaging» [3].

По-друге, оглядові роботи підкреслюють, що оксидативний стрес є ключовим чинником у розвитку запальних захворювань кишечника (IBD), включно з хворобою Крона та виразковим колітом. Надмірне утворення ROS активує NF-κB та MAPK каскади, стимулює секрецію прозапальних цитокінів (IL-6, TNF-α) і призводить до хронічного запалення та морфологічних змін слизової [10].

Третім важливим напрямом є дослідження виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, де оксидативний стрес виступає як основний патогенетичний фактор поряд із інфекцією *Helicobacter pylori*. Підвищення рівня малондіальдегіду (MDA) та зниження активності супероксиддисмутази (SOD) корелюють із тяжкістю ураження сли-

зової. Саме тому інгібітори протонної помпи (омепразол, езомепразол, лансопразол) розглядаються не лише як антисекреторні засоби, а й як потенційні антиоксиданти, здатні зменшувати ліпідну пероксидацію та відновлювати антиоксидантний баланс [1; 3; 11].

Крім того, огляди акцентують увагу на онкологічних ураженнях ШКТ, зокрема колоректальному раку, де оксидативний стрес сприяє геномній нестабільності та трансформації клітин. ROS ушкоджують ДНК, білки та ліпіди, створюючи умови для мутацій і неопластичних змін [3; 6]. Не менш показовими є дані щодо ішемії-реперфузії та токсичних ушкоджень кишечника, де надмірне утворення ROS після відновлення кровотоку або під дією хіміотерапевтичних препаратів призводить до масивної загибелі клітин, порушення бар'єрної функції та розвитку запальних реакцій [15].

Метою нашого дослідження було узагальнення даних щодо структурних змін епітелію, крипт і мікроциркуляторного русла у разі надмірної генерації реактивних форм кисню та азоту; аналіз ролі NADPH-оксидаз, мітохондріальної дисфункції, NF- κ B- та MAPK-залежного сигналіngu в підтриманні запально-оксидативного каскаду; систематизація експериментальних підходів до оцінки біохімічних маркерів оксидативного стресу (SOD, CAT, GPx, GSH, MDA); а також визначення перспектив застосування антиоксидантних засобів і інгібіторів протонної помпи як препаратів із комбінованим антисекреторним та редокс-модифікуючим потенціалом, зокрема у контексті *Helicobacter pylori*-асоційованого ушкодження слизової оболонки.

Результати та їх обговорення. Слизова оболонка шлунково-кишкового тракту є першою лінією захисту організму від агресивних чинників внутрішнього та зовнішнього середовища. Її структурна організація — епітеліальний шар, власна пластинка, м'язова пластинка слизової — забезпечує бар'єрну, секреторну та імунну функції [12]. Проте саме ця складна багатокомпонентна система виявляється надзвичайно чутливою до редокс-дисбалансу. Надлишкова генерація реактивних форм кисню призводить до порушення цілісності епітеліального покриву, що проявляється десквамацією ентероцитів, зменшенням регенераторного потенціалу та формуванням дефектів слизового бар'єра [1]. В умовах хронічного запалення відбувається масивна інфільтрація нейтрофілами та іншими поліморфноядерними лейкоцитами. Ці імунні клітини, виконуючи свою захисну роль, одночасно стають джерелом надлишкової генерації активних форм кисню (ROS). У товщі крипт формується локальне скупчення активованих клітин — так звані крипт-абсцеси. Вони виступають центрами інтенсивного редокс-сигналіngu, що справляє деструктивний вплив на навколишні тканини [5]. Таке накопичення нейтрофілів супроводжується деградацією епітелію крипт. У кінцевому результаті ми спостерігаємо глибоку дезорганізацію архітектоніки ворсинок, що фактично нівелює всмоктувальну та бар'єрну здатність кишечника.

Ліпопероксидація мембран є ще одним із механізмів морфологічного ушкодження. Агресивна атака реактивних форм кисню на поліненасичені жирні кислоти фосфоліпідного бішару

ініціює самопідтримувану ланцюгову реакцію, кінцевими продуктами якої стають високореакційні альдегіди — малоновий діальдегід (MDA) та 4-гідроксиноненалю (4-HNE) [14]. Ці сполуки мають здатність до ковалентного зв'язування з амінокислотними залишками. Чим активніший такий процес, тим більш знижується експресія білків щільних контактів, підвищення проникності епітелію та транслокації бактерій у підслизовий шар [4]. Деструкція епітелію супроводжується змінами мікроциркуляторного русла. Запальний процес ініціює адгезію лейкоцитів до ендотеліоцитів, стимулюючи їхню активацію та підвищення судинної проникності. І вже як наслідок посилюється ще більша генерація ROS у мітохондріях та підтримка «замкненого кола» ушкодження [7]. Ультраструктурно в ентероцитах виявляються ознаки мітохондріальної дисфункції, фрагментація крист, набряк цитоплазми та дезорганізація мембранних структур [17].

Важливим також є запуск апоптотичних каскадів. Окиснювальний стрес виступає потужним регулятором внутрішньоклітинної сигналізації. Під впливом активних форм кисню відбувається активація специфічних протеїнкіназних шляхів, зокрема MAPK-каскаду (мітоген-активованих протеїнкіназ) та апоптоз-регулюючих кіназ [3; 5]. У результаті знижується регенераторна здатність слизової оболонки, що клінічно проявляється схильністю до ерозивно-виразкових дефектів. Формування оксидативного стресу у слизовій оболонці пов'язане з активацією декількох джерел продукції ROS. Серед них провідну роль відігра-

ють NADPH-оксидази (NOX), мітохондріальний електронно-транспортний ланцюг, ксантиноксидаза та мієлопероксидаза. У стані запалення посилюється активність NOX-ферментів, що веде до генерації супероксид-аніону та подальшого утворення пероксиду водню [6]. Мітохондріальна дисфункція виступає як додаткове джерело реактивних форм кисню. Порушення роботи дихального ланцюга призводить до витоку електронів і утворення супероксиду, що підсилює ліпідну пероксидацію та пошкодження клітинних компонентів. У контексті запальних захворювань кишечника надмірна продукція ROS безпосередньо корелює з підвищеним рівнем MDA та 4-HNE, що відображає інтенсивність мембранних ушкоджень [4; 5].

Особливої уваги заслуговує активація сигнальних шляхів NF- κ B та MAPK. Пероксид водню індукує фосфорилювання I κ B α , що спричиняє транслокацію NF- κ B у ядро та посилення транскрипції прозапальних цитокінів, включно з IL-1, IL-8 та TNF- α . Паралельно активується каскад ASK1/JNK/p38, який бере участь у регуляції апоптозу та клітинного циклу. Надлишкова стимуляція цих шляхів асоціюється з посиленням запальної відповіді та прогресуванням ушкодження слизової оболонки [13; 17].

Ланцюг деструкції слизової оболонки доповнюється критичною роллю монооксиду азоту (NO) та продуктів його вторинної трансформації. За умов фізіологічного гомеостазу NO виступає ключовим регулятором судинного тону та цитопротекції, проте у середовищі з високою концентрацією вільних

радикалів його базові функції повністю змінюються. Взаємодія NO із супероксидним аніон-радикалом призводить до синтезу пероксинітриту (ONOO^-) – агресивного окисника з надзвичайним цитотоксичним потенціалом. Пероксинітрит спричиняє нітрозативний стрес, модифікує білки, зумовлює розриви ланцюгів ДНК, що активує репаративні ферменти, зокрема PARP-1, виснажуючи внутрішньоклітинні запаси NAD^+ та АТР. Це лише поглиблює структурні дефекти слизової оболонки.

Гістологічна верифікація патологічних змін залишається «золотим стандартом» у дослідженні редокс-залежних уражень. Вчені вирішили провести симуляцію оксидативного стресу, як результат вони отримали картину, що чітко демонструвала глибоку деградацію архітектоніки слизової оболонки. Провідними ознаками була деформація та вкорочення ворсинок, що свідчить про порушення регенераторного потенціалу епітелію, а також дезорганізація крипт – ключової зони проліферації ентероцитів. Ці деструктивні процеси супроводжуються масивною лейкоцитарною інфільтрацією, що маркує перехід від локального стресу до розгорнутої запальної відповіді [2; 3].

Для стандартизації результатів морфологічних змін у дослідженнях учені вирішили користуватись напівкількісними гістологічними шкалами, які враховують ступінь епітеліальної деструкції, глибину запальної інфільтрації та залучення м'язового шару. Зокрема, у моделях індукованого старіння, де оксидативний стрес є перманентним чинником, фіксувались не лише епітеліальні дефекти, а і дегенеративні

зміни гладком'язових клітин та виражену клітинну інфільтрацію, що підтверджує запальний характер процесу. Також рівень ушкодження епітелію, м'язової тканини та рівень лейкоцитарної інфільтрації оцінювалися за градаційною системою. Це дозволило продемонструвати статистично значущі відмінності між експериментальною та контрольною групами [2].

Яскравим прикладом патоморфологічної одиниці є крипт-абсцеси. Вони з'являлись в експериментах моделювання запальних захворювань кишечника. Це специфічні осередки інтенсивного редокс-сигналіngu, які відображають локалізоване накопичення поліморфноядерних клітин [4; 16]. Саме в цих ділянках фіксується найбільш виражена генерація ROS, що корелює з глибиною структурних змін.

До основних ферментативних антиоксидантів належать супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатіонпероксидаза (GPx) та глутатіонредуктаза (GSR). Кооперація цих протеїнів спрямована на поетапну детоксикацію: SOD здійснює дисмутацію супероксидного аніону до пероксиду водню, який згодом інактивується каталазою або GPx до нейтральної молекули води. Ключове завдання такої ензимної системи – не допустити реакції Фентона, процесу, в якому пероксид водню за наявності іонів заліза (Fe^{2+}) трансформується у гідроксильний радикал ($\text{OH}^\bullet$) [5]. Виснаження пулу антиоксидантних ферментів у тканинах кишечника свідчить про перехід патології у фазу некомпенсованого оксидативного стресу.

Окрім ферментів, про які ми згадували раніше, в організмі є критично важ-

лива молекула — глутатіон. Це головний неферментативний антиоксидант, його робота полягає у відновленні пошкоджених білків та нейтралізації небезпечних пероксидів. Щоб зрозуміти, чи перебуває організм у стані стресу, вчені дивляться на співвідношення між «робочим» (відновленим) глутатіоном та його використаною (окисненою) формою. Коли вільні радикали все ж таки проривають оборону, вони починають атакувати жири (ліпіди), з яких складаються оболонки клітин. Зокрема, маломовний діальдегід (MDA) — це своєрідний стабільний маркер пошкодження мембран, якщо ми спостерігаємо високий рівень цієї речовини у слизовій оболонці кишечника, це прямий доказ того, що захисний бар'єр «пробитий», а в тканинах розвивається серйозне запалення [7; 12].

Підвищення рівня MDA у тканинах слизової оболонки корелює з інтенсивністю запалення та ступенем порушення бар'єрної функції. Також під час дослідження запальних захворювань кишечника знайшли ще один продукт розпаду — 4-гідроксинафтал. Його підступність у тому, що він не просто свідчить про проблему, а поглиблює її. Ця сполука атакує білки, які відповідають за щільність контактів між клітинами епітелію. І в результаті зростає проникність кишечника, токсини та бактерії легше потрапляють у внутрішнє середовище організму [4].

Окрім гострих пошкоджень, науковці активно досліджують моделі, що імітують хронічний дисбаланс. Одним із класичних методів у лабораторіях є використання D-галактози. Введення такої речовини призводить до надмірного

утворення пероксиду водню та інших реактивних форм кисню, що індукує системний оксидативний стрес і структурні зміни в товстій кишці. У таких умовах вмикаються специфічні «маркери старості»: p16Ink4a (білок, що сигналізує про зупинку поділу клітин) та зниження рівня ламіну B1, що відображає розвиток сенесцентного фенотипу клітин. Це свідчить про формування так званого сенесцентного фенотипу: клітини вже не можуть виконувати свої функції, але й не вмирають, «отруюючи простір» навколо себе [2].

Моделі запалення кишечника, своєю чергою, характеризуються надмірною продукцією ROS нейтрофілами та макрофагами, активацією прозапальних сигнальних шляхів і формуванням хронічного ушкодження слизової оболонки. ROS атакують тканини, викликаючи пошкодження. Це активує сигнальний шлях NF-κB (головний «вимикач» запалення). Активований NF-κB змушує клітини виробляти ще більше цитокінів, таким чином замикаючи коло. Іншими словами, оксидативний стрес перестає бути просто симптомом. Він стає паливом, яке підтримує вогонь хронічного запалення, не даючи слизовій оболонці загоїтися [11; 15; 18].

Фармакологічна корекція оксидативного стресу у слизовій оболонці шлунка та кишечника ґрунтується на тому, що редокс-дисбаланс є не «побічним» явищем. Ми розглядаємо цей баланс як протистояння між генерацією реактивних форм кисню та азоту (ROS/RNS) і багаторівневою системою нейтралізації, яка включає як ендogenousні ресурси організму, так і спрямований фармакологічний вплив.

Він виступає центральним патогенетичним механізмом, який безпосередньо детермінує глибину деструкції тканин, інтенсивність. І через це сучасна терапевтична стратегія спрямована на відновлення динамічної рівноваги між прооксидантною агресією та антиоксидантним захистом. Антиоксидантний потенціал організму складається з двох основних ланок [5; 7].

Ензимна ланка представлена специфічними ферментами, такими як супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза, які здійснюють первинну детоксикацію радикалів. Неензимна ланка включає низькомолекулярні сполуки, зокрема глутатіон, вітаміни та мікроелементи. У зв'язку з цим фармакологічна підтримка у цьому випадку має на меті не просто пасивне поглинання вільних радикалів, а активне відновлення редокс-статусу клітини, що створює необхідні умови для переходу від фази запалення та руйнації до фази повноцінного структурного відновлення [9; 17].

Цікаво, що в дослідженнях підкреслюється наявність декількох ізоформ SOD, зокрема мітохондріальної Mn-SOD та цитозольної Cu/Zn-SOD, а також зв'язок підвищення їхніх рівнів із процесами репарації слизової (зокрема, у разі загоєння виразок), що опосередковано вказує на компенсаторну роль антиоксидантної відповіді [4; 8; 9]. У цьому ж контексті привертає увагу повідомлення про знижену активність каталази у низці патологій, включно з H. pylori-інфікованим шлунком, що дає підстави розглядати недостатність CAT як один із чинників підтримання оксидативного ушкодження слизової [7].

На рівні слизової оболонки кишечника особливе значення має глутатіонова система, оскільки GPx у парі з глутатіонредуктазою та глутатіон-S-трансферазами формує своєрідний антиоксидативний «щит» слизової, який нейтралізує гідропероксиди ліпідів і перешкоджає прогресуванню ліпопероксидації мембран. Показовим є те, що GPx2 описується як ізоформа, специфічна для шлунково-кишкового тракту, здатна захищати епітелій від гідропероксидів, що надходять із їжею, а також від ROS, асоційованих із запальними процесами та впливом коменсальної мікробіоти. У патогенетичному сенсі це дозволяє інтерпретувати зниження активності глутатіонової ланки як умову, за якої бар'єрна функція слизової стає нестійкою до будь-якого «окиснювального виклику» [13; 16].

Неензимні антиоксиданти є другим фундаментальним рівнем редокс-контролю, оскільки вони безпосередньо взаємодіють із реактивними сполуками та забезпечують відновлення окиснених молекул. Провідними представниками цієї групи у слизовій оболонці є глутатіон у відновленій формі (GSH) та тіоредоксин [5; 7]. Глутатіон розглядається як універсальний внутрішньоклітинний антиоксидант, що нейтралізує не лише вільні радикали, а і сполуки типу пероксиду водню, нітритів і нітратів; при цьому принциповою умовою збереження його функціональної активності виступає NADPH-залежне відновлення GSSG назад у GSH за участю глутатіонредуктази [7]. Тіоредоксин, своєю чергою, забезпечує збереження відновного середовища завдяки реакціям із сульфгідрильними групами, бере участь у регу-

ляції редокс-чутливих транскрипційних факторів і описується як цитопротектор у низці запальних станів, що має безпосереднє значення для слизової оболонки як «тканини запалення». Тісний зв'язок Trx із тіоредоксинредуктазою (TrxR), яка за рахунок NADPH підтримує Trx у відновленому стані, додатково підкреслює, що редокс-гомеостаз — це система взаємопов'язаних ланок, а не окремих молекул [1; 3; 18].

Окремого розгляду заслуговують фармакологічні антиоксиданти як інструмент «зовнішньої» редокс-модуляції. У контексті Н. рологі-асоційованого оксидативного стресу описано потенційну доцільність включення харчових/фармакологічних антиоксидантів, зокрема β -каротину та α -ліпоевої кислоти, причому остання розглядається як сполука, що може зменшувати взаємодію Nrf2 з Keap1, активувати Nrf2/НО-1-залежний захист, пригнічувати продукцію IL-8 та знижувати ступінь ураження клітин у разі інфекційного впливу [15; 16].

Окрім того, як приклад експериментальної фармакологічної корекції у дослідженні із застосуванням нової фітокомпозиції на основі екстракту листя *Asogus calamus* та кверцетину показано здатність препарату нормалізувати маркери запалення (СРБ, IL-6, PGE2) із одночасним підвищенням протизапального IL-10, а також зменшувати інтенсивність перекисного окиснення ліпідів (ТБК-реактанти) та підвищувати активність SOD і каталази у моделях аспірин-індукованого та спирто-преднізолонового ураження шлунка. Така комбінація ефектів є принципово важливою, оскільки демонструє: зни-

ження оксидативного стресу й пригнічення запалення у слизовій оболонці є взаємопов'язаними терапевтичними наслідками, а не паралельними «неперетинними» феноменами. Ця комбінація ефектів демонструє принципову єдність процесів: зниження оксидативного стресу та пригнічення запалення у слизовій оболонці не є паралельними незалежними явищами, а взаємопов'язаними терапевтичними наслідками. Саме тому сучасні підходи до лікування запальних захворювань шлунково-кишкового тракту повинні інтегрувати антиоксидантну терапію як складник патогенетично обґрунтованої стратегії [2; 8].

Вперше повідомлено, що інгібітори протонної помпи (ІПП), які початково застосовувалися в гастроентерології, останніми роками мають усе більш явне значення гастропротекторів із додатковою антиоксидантною активністю. ІПП мають низку ефектів, не пов'язаних безпосередньо з пригніченням продукції кислот: вони індукують ендогенний антиоксидантний захист та послаблюють вивільнення цитокінів, які впливають на експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, нейтрофілах і моноцитах. Відмінність полягає в тому, що омепразол описується як молекулярно спроможний пригнічувати активацію NF- κ B, зниження продукування прозапального цитокіну та нейтрофільної хемотаксонної активності [1].

Крім того, була висунута концептуально важлива теза про те, що омепразол може зменшувати стрес-індуковану генерацію гідроксильних радикалів, пригнічувати окислення білків, ліпідну пероксидацію, а осо-

бливо значущий з позиції морфології, запобігати фрагментації ДНК, що призводить до антиапоптотичного компонента гастропротекції. Тобто в моделі пошкодження слизової препарат може чинити дію не тільки як «пригнічувач кислотності», але і як модифікатор головних шляхів оксидативних ушкоджень [6; 14; 17].

Висновки. Оксидативний стрес є універсальним патогенетичним механізмом ушкодження слизової оболонки та м'язових шарів шлунково-кишкового тракту. Надмірна генерація реактивних форм кисню та азоту призводить до ліпопероксидації мембран, модифікації білків і ДНК, активації NF-κB- та MAPK-залежних сигнальних каскадів, що своєю чергою запускає хронічне запалення, апоптоз та порушення бар'єрної функції епітелію. Морфологічні прояви цього процесу включають деструкцію ентероцитів, формування крипт-абсцесів, інфільтрацію нейтрофілами, мікроциркуляторні порушення та ознаки мітохондріальної дисфункції. Експериментальні моделі, зокрема

індукція D-галактозою, ішемія-реперфузія та хімічні ушкодження, підтверджують універсальність редокс-дисбалансу як ключового чинника у розвитку патології ШКТ. Фармакологічна модифікація оксидативного стресу є перспективним напрямом терапії. Використання антиоксидантних засобів, інгібіторів протонної помпи з комбінованим антисекреторним та редокс-модифікуючим потенціалом, а також новітніх підходів — наномедицини та клітинних технологій — відкриває можливості для зниження інтенсивності ушкоджень і відновлення структурної цілісності слизової оболонки. Тому оксидативний стрес слід розглядати не як супутній феномен, а як центральний механізм патогенезу, що визначає тяжкість перебігу запальних, виразкових та дегенеративних процесів у шлунково-кишковому тракті. Подальші дослідження мають бути спрямовані на інтеграцію експериментальних моделей із клінічною практикою та розробку ефективних фармакологічних стратегій для корекції редокс-дисбалансу.

Література

1. Alfahad, M., Jasim, M. H. M., Qazzaz, M. E., Alassaf, F. A., & Abed, M. N. (2021). Proton pump inhibitors and peptic ulcer management: Antioxidant mechanisms. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(4-S), 242–246. <https://doi.org/10.22270/jddt.v11i4-s.4955>
2. Azaria, C., Nabila, B. Z., Sumiwi, Y. a. A., Susilowati, R., & Purnomosari, D. (2025b). Inflammatory and morphological changes in the colon reflect early aging induced by d-galactose in rats. *Scientific Reports*, 15(1), 35726. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-19437-1>
3. Muro, P., Zhang, L., Li, S., Zhao, Z., Jin, T., Mao, F., & Mao, Z. (2024). The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1390351. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1390351>
4. Pavel, C. D., Gales, C., Pavel, I. A., & Zamfir, C. L. (2025). The relevance of experimental models in assessing the impact of oxidative stress on intestinal pathology. *Journal of Clinical Medicine*, 14(18), 6569. <https://doi.org/10.3390/jcm14186569>
5. Rezvani, M. (2024). Oxidative Stress-Induced Gastrointestinal Diseases: Biology and Nanomedicines — A Review. *BioChem*, 4(3), 189–216. <https://doi.org/10.3390/biochem4030010>

6. Stavely, R., Ott, L. C., Sahakian, L., Rashidi, N., Sakkal, S., & Nurgali, K. (2023). Oxidative stress and neural dysfunction in gastrointestinal diseases: Can stem cells offer a solution? *Stem Cells Translational Medicine*, 12(12), 801–810. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szad063>
7. Vona, R., Pallotta, L., Cappelletti, M., Severi, C., & Matarrese, P. (2021). The impact of oxidative stress in human pathology: Focus on gastrointestinal disorders. *Antioxidants*, 10(2), 201. <https://doi.org/10.3390/antiox10020201>
8. Piechota-Polanczyk, A., Fichna, J. (2014). Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 387(7), 605–620. doi: 10.1007/s00210-014-0985-1.
9. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
10. Xiao, K., Liu, C., Tu, Z., Xu, Q., Chen, S., Zhang, Y., Wang, X., Zhang, J., Hu, C. A., & Liu, Y. (2020). Activation of the NF- κ B and MAPK Signaling Pathways Contributes to the Inflammatory Responses, but Not Cell Injury, in IPEC-1 Cells Challenged with Hydrogen Peroxide. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 5803639. <https://doi.org/10.1155/2020/5803639>
11. Moreira, A. J., Fraga, C., Alonso, M., et al. (2004). Quercetin prevents oxidative stress and NF-kappaB activation in gastric mucosa of portal hypertensive rats. *Biochem Pharmacol*, 68(10), 1939–1946. doi: 10.1016/j.bcp.2004.07.016.
12. Muro, P., Zhang, L., Li, S., Zhao, Z., Jin, T., Mao, F., & Mao, Z. (2024). The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1390351. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1390351>
13. Feng, Z., Wei, Y., Zhang, Z., et al. (2024). Wheat peptides inhibit the activation of MAPK and NF- κ B inflammatory pathways and maintain epithelial barrier integrity in NSAID-induced intestinal epithelial injury. *Food Funct*, 15(2), 823–837. Published 2024 Jan 22. doi: 10.1039/d3fo03954d.
14. Li, X. J., Shan, Q. Y., Wu, X., Miao, H., & Zhao, Y. Y. (2024). Gut microbiota regulates oxidative stress and inflammation: a double-edged sword in renal fibrosis. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 81(1), 480. <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05532-5>
15. Sahoo, D.K., Alhajri, N., Alhajri, A., et al. (2025). Gastrointestinal disorders and antioxidant therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 16, 1588417. doi: 10.3389/fendo.2025.1588417.
16. Barakat H. et al. (2026). Oxidative Stress – Gut Microbiome Crosstalk: Intestinal Redox Imbalance and Probiotics Therapeutic Potential. *Antioxidants*, 15(5), 533. <https://doi.org/10.3390/antiox15050533>
17. Shoham, S., Pintel, N., & Avni, D. (2025). Oxidative Stress, Gut Bacteria, and Microalgae: A Holistic Approach to Manage Inflammatory Bowel Diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 14(6), 697. <https://doi.org/10.3390/antiox14060697>
18. Yasmin, T., Menon, S. N., Pandey, A. et al. (2025). Resveratrol attenuates hepatic oxidative stress and preserves gut mucosal integrity in high-fat diet-fed rats by modulating antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Sci Rep*, 15, 25162. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-08450-z>

Kochin I. V., Cherednychenko D. O., Holii A. A. Morphological manifestations of oxidative stress in gastrointestinal tissues and possibilities of pharmacological modification

Oxidative stress is regarded as one of the key universal mechanisms underlying damage to the gastric and intestinal mucosa, contributing to the development of inflammatory, erosive-ulcerative, and degenerative processes in the tissues of the gastrointestinal tract. An imbalance between the excessive production of reactive oxygen and nitrogen species and the insufficiency of endogenous antioxidant defense systems leads to lipid peroxidation of cellular membranes,

oxidative modification of proteins and DNA, disruption of the epithelial barrier function, and activation of pro-inflammatory signaling pathways. As a result, the mucosa undergoes a complex of morphological alterations, including enterocyte destruction, neutrophilic infiltration, crypt abscess formation, impaired microcirculation, and activation of apoptotic cascades. Experimental models of oxidative stress, including induction by D-galactose, chemical agents, or ischemia-reperfusion, make it possible to reproduce structural and functional alterations of the mucosa and to evaluate the contribution of molecular mechanisms, particularly the NF- κ B and MAPK signaling pathways, as well as mitochondrial dysfunction.

Key words: oxidative stress, mucosa, stomach, intestine, lipid peroxidation, antioxidant system, proton pump inhibitors, *Helicobacter pylori*.

Дата надходження статті до редакції: 20.07.2026

Дата прийняття статті до друку: 21.08.2026

Дата публікації: 06.10.2026