

УДК 616.366-089.87-06:616.329/342-07

Клинико-морфологические особенности патологии гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни печени

И.В. Козлова, М.А. Сущенко

(ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава», кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов)

Clinical and morphological features of gastroduodenal pathology at alcohol-induced liver disease

I.V. Kozlova, M.A. Suschenko

Цель исследования. Определить клинико-морфологические особенности и механизмы развития патологии гастродуоденальной зоны (ГДЗ) при алкогольной болезни печени.

Материал и методы. Обследованы 137 пациентов с алкогольной болезнью печени. Применены клинические, эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические методы исследования.

Результаты. Выявлены клинические, эндоскопические и морфологические особенности патологии слизистой оболочки (СО) ГДЗ у больных с алкогольной болезнью печени. Установлено повышение морфометрических показателей эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, снижение пролиферативной активности и повышение апоптоза эпителиоцитов СО желудка.

Заключение. Характер поражения ГДЗ во многом определяется клинико-морфологическим вариантом патологии печени, а также разнонаправленным изменением компонентов диффузной эндокринной системы, пролиферативной активности эпителиоцитов СО желудка.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, гастродуоденальная зона, синтаза оксида азота, эндотелин-1, мелатонин, глюкагон, пролиферативная активность, апоптоз.

Aim of investigation. To determine clinical and morphological features and mechanisms of development of gastroduodenal lesions at alcohol-induced disease of liver.

Material and methods. Overall 137 patients with alcoholic disease of the liver were investigated. Clinical, endoscopic, morphological, immunohistochemical diagnostic methods were applied.

Results. Clinical, endoscopic and morphological features of gastroduodenal mucosa lesions in patients with alcohol-induced disease of the liver were revealed. Increase of morphometrical parameters of epithelial cells of stomach mucosa, immunopositive to nitric oxide synthase, endothelin-1, melatonin and glucagon, decrease of proliferative activity and increase of apoptosis of epithelial cells of stomach mucosa was found.

Conclusion. Pattern of gastroduodenal lesions in many respects is determined by clinical and morphological variant of liver diseases, as well as by equivocal changes of diffuse endocrine system components and proliferative activity of stomach mucosa epithelial cells.

Key words: alcohol-induced liver disease, gastroduodenal zone, nitric oxide synthase, endothelin-1, melatonin, glucagon, proliferative activity, apoptosis.

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава». Контактная информация для переписки: kozlova@inbox.ru; 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Сущенко Марина Александровна — ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Росздрава». Контактная информация для переписки: marinasus@yandex.ru; 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Алкогольная болезнь является самой актуальной в настоящее время проблемой. Злоупотребление алкоголем — универсальный фактор риска возникновения и тяжелого течения хронических заболеваний органов пищеварения, а также одна из причин ранней инвалидизации молодого и наиболее трудоспособного населения [7]. По данным ВОЗ (2008), в России потребление алкоголя на одного человека в год составляет 16,2 л, насчитывается более 30 млн больных алкоголизмом, 60% мужчин, злоупотребляющих алкоголем, умирают в возрасте до 50 лет [15].

Особую актуальность приобретает проблема влияния алкоголя на развитие патологии *гастродуоденальной зоны* (ГДЗ), поскольку органы пищеварительного тракта выполняют функцию первого барьера на пути проникновения в организм алкоголя и первыми испытывают его негативное воздействие [1, 17, 19].

Клиницисты неоднократно обращали внимание на специфику течения заболеваний ГДЗ при алкогольной болезни, их резистентность к традиционным методам терапии, склонность к частому возникновению желудочно-кишечных кровотечений и других осложнений, которые становятся фатальными для пациента [4, 12]. В то же время многие клинические особенности и механизмы поражения ГДЗ не до конца изучены. Так, дискутируется роль *Helicobacter pylori* в развитии гастродуоденальных нарушений при *алкогольной болезни печени* (АБП) [5, 20]. Практически отсутствует информация об аналогичной роли биогенных аминов и пептидных гормонов. Особое внимание привлекают эпителиоциты *слизистой оболочки желудка* (СОЖ), иммунопозитивные к *синтазе оксида азота* (NO-синтазе), эндотелину-1, мелатонину и глюкагону [8]. Сведения об участии этих гормонов в развитии патологии ГДЗ немногочисленны и противоречивы [6]. Отсутствуют также данные о роли эндокринного дисбаланса в нарушениях пролиферативной активности и апоптозной гибели эпителиоцитов СОЖ при рассматриваемой патологии.

Цель исследования — определить клинкоморфологические особенности и механизмы развития патологии гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни печени с учетом морфометрических характеристик эндокринных клеток, продуцирующих синтазу оксида азота, эндотелин-1, мелатонин и глюкагон, а также показателей пролиферативной активности и апоптоза эпителиоцитов желудка.

Материал и методы исследования

В исследование включены 137 пациентов с верифицированной наркологом II стадией алкогольной болезни: у 72 (первая группа) диагностирован *алкогольный стеатогепатит* — АСГ

(45 мужчин и 27 женщин) и у 65 (вторая группа) — *алкогольный цирроз печени* — АЦП (46 мужчин и 19 женщин). Средний возраст больных в группах составил соответственно $43,4 \pm 1,0$ и $44,1 \pm 0,9$ года. Средний срок употребления алкоголя — $16,6 \pm 0,8$ и $17,8 \pm 0,9$ года. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц.

Критерии исключения из исследования: острые и хронические вирусные и аутоиммунные заболевания печени, алкогольные психозы, алкогольная деменция, сахарный диабет, онкологические заболевания, желчнокаменная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной и мочевыделительной систем в фазе декомпенсации, отказ больного от обследования. В анамнезе включенных в исследование пациентов отсутствовали указания на документально подтвержденную в прошлом патологию пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Всем больным проводилось комплексное обследование, включавшее анкетирование и клинический осмотр, *фиброгастродуоденоскопию* (ФГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки дистального отдела пищевода, антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки и последующим гистологическим исследованием биоптатов по общепринятой методике с окраской гематоксилином и эозином. Степень обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка *Helicobacter pylori* определяли гистобактериоскопически и с помощью уреазного теста (CLO-тест).

Для идентификации клеток желудка, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, применялся иммуногистохимический метод. Короткоживущую, биологически активную молекулу оксида азота иммуногистохимически невозможно идентифицировать в тканях. Адекватным показателем активности синтеза этого вещества служит присутствие его ключевого фермента NO-синтазы. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных мышиных антител к NO-синтазе (Novocastra, Великобритания, титр 1:150), к эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, 1:200), поликлональных кроличьих антител к глюкагону (Novocastra, Великобритания, 1:200), к мелатонину (CIDtech Res. Comp., 1:100), моноклональных мышиных антител к белку Ki-67 (Novocastra, Великобритания; готовые к использованию). Для выявления апоптозных ядер применяли метод импрегнации по Мозеру (1995), который представляет собой модификацию окрашивания гистологических срезов нитратом серебра в присутствии метенамина по Гомори. Морфометрический анализ указанных эпителиоцитов осуществляли с помощью системы компьютерного подсчета микроскопических изображений Nikon.

Для статистической обработки использовали критерии достоверности Стьюдента и Манна–Уитни, оценивались корреляционные связи между параметрами общей морфологии, морфометрии и иммуногистохимии.

Морфологическое и морфометрическое исследование проводились в лаборатории экспериментальной патологии Медицинского радиологического научного центра РАМН при консультации заведующего лабораторией доктора медицинских наук профессора И.М. Кветного.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинической симптоматики поражения ГДЗ у больных АБП показал, что отрыжка, рвота, тошнота, дискомфорт в эпигастрии, составляющие в совокупности синдром желудочной диспепсии, достоверно чаще ($p<0,05$) встречались у пациентов с АСГ. Гастралгия существенно реже ($p<0,05$) регистрировалась при АЦП. Для данной категории пациентов были характерны изолированная рвота без предшествующей тошноты (58,5%), анорексия (69,2%). Диспептический синдром отсутствовал у 42 (58,3%) обследованных с АСГ и у 31 (47,7%) больного АЦП (табл. 1).

По результатам эндоскопического обследования (табл. 2), признаки хронического гастрита достоверно чаще ($p<0,05$) определялись при АЦП (96,9%), чем при АСГ (91,7%). При этом у пациентов с АЦП очаговый атрофический гастрит обнаружен в 25 (38,5%) случаев, диффузный (мультифокальный) атрофический гастрит – в 24 (36,9%), катаральный гастрит – в 4 (6,2%) и

геморрагический гастрит – в 15 (23,1%). У больных гастритом преобладали признаки атрофии СОЖ, причем на долю очагового атрофического гастрита пришлось 27,8%, диффузного (мультифокального) атрофического гастрита – 31,9%, хронический поверхностный гастрит встречался у 12,5% обследованных, геморрагический гастрит – у 14 (19,4%). Линейные разрывы пищеводно-желудочного соединения (синдром Маллори–Вейса) были выявлены у 6 (9,2%) пациентов с АЦП и у 6 (8,3%) – с АСГ. Пептические дефекты (эрозии и язвы) СО желудка и двенадцатиперстной кишки достоверно чаще ($p<0,05$) обнаруживались у пациентов с АЦП (79,9%), чем с АСГ (57%). При АЦП также достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировался дуоденогастральный рефлюкс – соответственно 16 (24,6%) и 15 (20,8%) больных.

При сопоставлении клинической и эндоскопической картины бессимптомное течение эрозивно-язвенных поражений в случаях АЦП наблюдалось достоверно чаще ($p<0,05$), чем при АСГ – 23 (35,4%) и 11 (15,3%) обследованных соответственно. У пациентов с АЦП также достоверно чаще регистрировалось бессимптомное течение хронического гастрита (44,6%), при АСГ – 37,5%. Синдром желудочной диспепсии без эндоскопических проявлений поражения слизистой оболочки ГДЗ отмечен у 8 (11,1%) пациентов с АСГ и у 2 (3,1%) с АЦП.

В гастробиоптатах признаки хронического гастрита обнаруживались достоверно чаще ($p<0,05$) при АЦП (96,9%), чем при АСГ (86,1%). В группе пациентов с АЦП поверхностный гастрит зарегистрирован у 4 (6,2%), гастрит с поражением желез без атрофии – у 2 (3,1%), с поражением желез

Таблица 1

Клинические признаки поражения гастродуоденальной зоны у пациентов с алкогольной болезнью печени, абс. число (%)

Признак (симптом)	Пациенты	
	с алкогольным стеатогепатитом, $n=72$	с алкогольным циррозом печени, $n=65$
Локализация боли:		
эпигастральная область	16 (22,2)	8 (12,3)*
верхняя половина живота	2 (2,8)	1 (1,5)*
Характер боли:		
голодная	4 (5,6)	2 (3,1)*
после еды	6 (8,3)	4 (6,2)*
постоянная	8 (11,1)	3 (4,6)*
Дискомфорт в эпигастральной области	30 (41,7)	34 (47,2)*
Отрыжка	30 (41,7)	24 (36,9)*
Изжога	15 (20,8)	8 (12,3)*
Тошнота	27 (37,5)	19 (29,2)*
Рвота	30 (41,7)	38 (58,5)*
Анорексия	43 (59,7)	45 (69,2)*

*Показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с алкогольным стеатогепатитом ($p<0,05$).

Таблица 2

Эндоскопическая картина слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с различными вариантами алкогольной болезни печени, абс. число (%)

Признак (симптом)	Пациенты	
	с алкогольным стеатогепатитом, n=72	с алкогольным циррозом печени, n=65
Хронический гастрит:	66 (91,7)	63 (96,9)*
очаговый атрофический	20 (27,8)	20 (30,8)*
диффузный (мультифокальный) атрофический	23 (31,9)	24 (36,9)*
поверхностный (катаральный)	9 (12,5)	4 (6,2)*
геморрагический гастрит	14 (19,4)	15 (23,1)*
Линейные разрывы слизистой оболочки пищеводно-желудочного соединения (синдром Маллори–Вейса)	6 (8,3)	6 (9,2)*
Дуоденит	17 (23,6)	19 (29,2)*
Хронические эрозии и пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	21 (29,2)	27 (41,5)*
Острые эрозии желудка	12 (16,7)	14 (21,5)*
Рубцовая деформация желудка и двенадцатиперстной кишки	8 (11,1)	11 (16,9)*
Дуоденогастральный рефлюкс	15 (20,8)	16 (24,6)*

*Показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с алкогольным стеатогепатитом ($p < 0,05$).

и атрофией — у 42 (64,6%), интерстициальные геморрагии — у 15 (23,1%). На долю поверхностного гастрита при АСГ пришлось 7 (9,7%) случаев, поражение желез без атрофии обнаружено у 4 (5,6%) больных, с атрофией — у 41 (56,9%), интерстициальные геморрагии — у 14 (19,4%). Таким образом, при трансформации АСГ в АЦП происходит нарастание атрофии в слизистой оболочке желудка с развитием на этом фоне эрозивно-язвенных дефектов.

Частота встречаемости *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологии при АСГ составила 63,9%, при АЦП — 80%. В гастробиоптатах практически здоровых лиц *H. pylori*-инфекция без клинико-эндоскопических проявлений найдена у 12 (48%) обследованных. При трансформации АСГ в АЦП увеличивается обсемененность СОЖ *H. pylori*. У больных АЦП СОЖ испытывает комплексное неблагоприятное действие инфекции и алкоголя [16].

Количественная характеристика эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, у наблюдавшихся пациентов представлена на рис. 1.

В ходе иммуногистохимического и морфометрического исследований у пациентов с АБП выявлена гиперплазия эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону. Повышение количественной плотности максимально при АЦП.

Обнаружена тесная корреляционная взаимосвязь количественной характеристики эпителиоцитов желудка и диффузной эндокринной системы (ДЭС), иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, с наличием

гастрита ($r_1=0,655$, $r_2=0,694$, $r_3=0,639$, $r_4=0,631$ соответственно), его активностью ($r_1=-0,645$, $r_2=0,631$, $r_3=-0,663$, $r_4=0,653$) и наличием пептических дефектов ($r_1=0,426$, $r_2=-0,693$, $r_3=0,411$, $r_4=-0,586$). Были установлены также корреляционные связи между количественной плотностью эпителиоцитов, иммунореактивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, и атрофией в СОЖ ($r_1=0,606$, $r_2=-0,665$, $r_3=0,593$, $r_4=-0,649$ соответственно). Формирование патологии СО ГДЗ при АБП можно объяснить не только непосредственным негативным влиянием

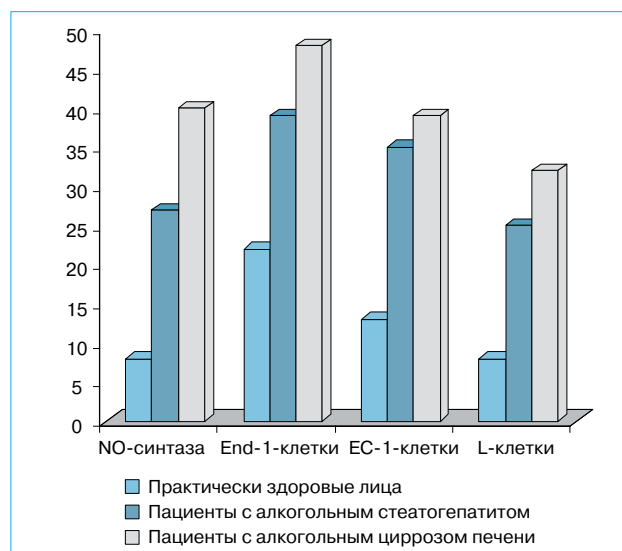


Рис. 1. Количественная плотность эпителиоцитов СОЖ, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, у пациентов с алкогольной болезнью печени (на 0,1 мм² слизистой оболочки антрального отдела)

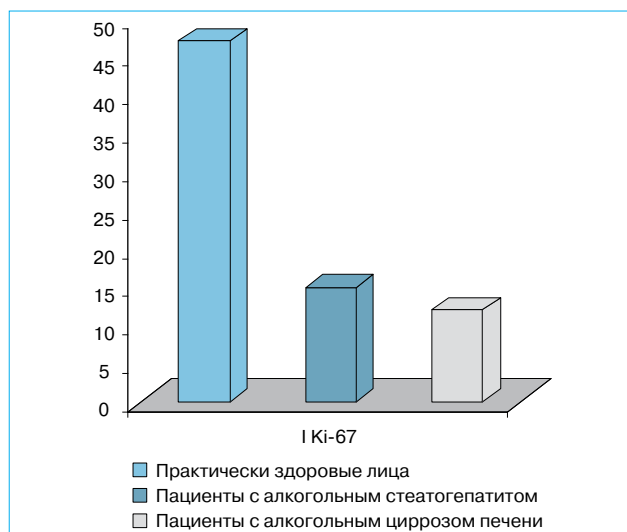


Рис. 2. Проллиферативная активность эпителиоцитов СОЖ у пациентов с алкогольной болезнью печени (на 0,1 мм² слизистой оболочки антрального отдела)

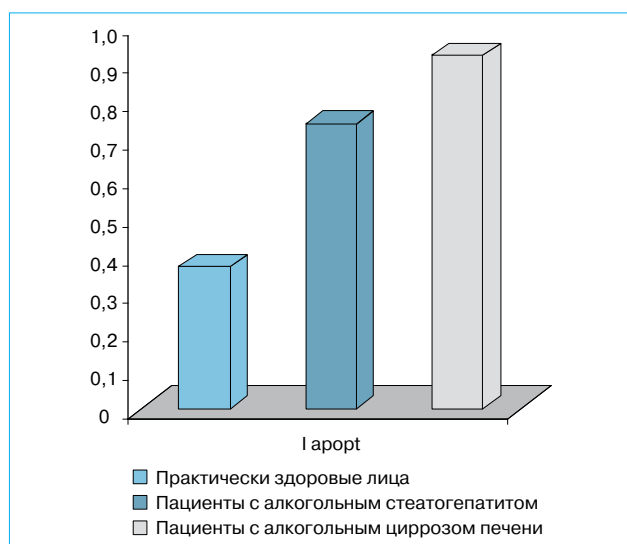


Рис. 3. Активность апоптоза эпителиоцитов СОЖ у пациентов с алкогольной болезнью печени (на 0,1 мм² слизистой оболочки антрального отдела)

этанолола, но и биологическими эффектами эндотелина-1, NO-синтазы, мелатонина и глюкагона.

В основе структурных и функциональных нарушений ГДЗ лежит дисбаланс между факторами агрессии и защиты. Эндотелин-1 оказывает защитное действие на слизистую оболочку, уменьшая продукцию соляной кислоты и увеличивая секрецию желудочной слизи, обладает вазоактивными свойствами и повышает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ [9]. Оксид азота разнонаправленно влияет на кислотно-пептический фактор и цитопротекцию: уменьшает продукцию желудочной слизи и кислотопродукцию, способствует снижению гастропротективного действия простагландинов, обладает антимиотогенными и антипролиферативными свойствами [10, 14, 18]. Мелатонин оказывает подавляющее действие на секреторную

функцию ЖКТ, моторику, пролиферативные процессы, местный иммунитет, функцию сосудистого русла [5, 11, 13]. Глюкагон регулирует моторику ЖКТ, пролиферативную активность, снижает секрецию соляной кислоты, общее периферическое сопротивление, обладает гепатопротективным действием и способствует расширению артериол, уменьшает агрегацию тромбоцитов [8].

Очевидно, увеличение количественной плотности эндотелин-1 и глюкагон-иммунопозитивных клеток усугубляет воспалительные и геморрагические изменения СОЖ. При нарастании изменений количественной плотности эпителиоцитов, иммунореактивных к NO-синтазе и мелатонину, снижается выраженность воспаления в СОЖ и нарастает атрофия с формированием эрозивно-язвенных дефектов, поскольку мелатонин, обладая антипролиферативной активностью, затрудняет репаративные процессы в ткани. Бесспорно, что алкоголь — один из стимуляторов изменения количественной плотности компонентов ДЭС. Разнонаправленное изменение продукции эндотелина-1, оксида азота, мелатонина и глюкагона может быть дополнительным фактором риска развития патологии СО ГДЗ.

У больных АСГ наблюдается снижение пролиферативной способности и увеличение апоптоза клеток эпителия СОЖ (рис. 2, 3). В случаях трансформации АСГ в АЦП происходит дальнейшее снижение пролиферативной активности (рис. 4). При АБП отмечается повышение апоптозной гибели клеток желудочного эпителия: у пациентов с АСГ I аорт составил $0,78 \pm 0,06\%$, у пациентов с АЦП — $0,95 \pm 0,04\%$, что достоверно различалось со значениями этих показателей в группе практически здоровых лиц.

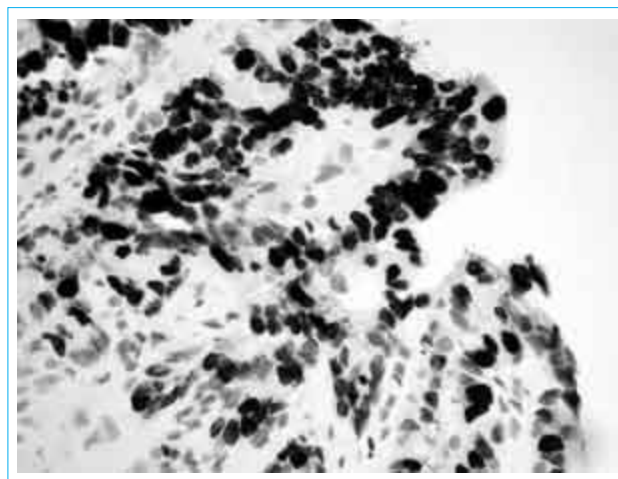


Рис. 4. Гастробиоптат больного К., 45 лет. Хронический алкогольный стеатогепатит. Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Уменьшение числа Ki-67-иммунопозитивных эпителиоцитов в слизистой оболочке антрального отдела желудка. Иммуногистохимический метод, $\times 400$

Установлена прямая корреляционная связь между наличием обсемененности *H. pylori*-инфекцией СОЖ, индексом пролиферации ($r=-0,147$) и индексом апоптоза ($r=0,201$). По-видимому, *H. pylori* является дополнительным стимулирующим фактором апоптоза и подавления пролиферативной активности эпителиоцитов желудка [3, 5].

Причиной изменения пролиферативной активности эпителиоцитов СОЖ при АБП становится нарушение местных регуляторных механизмов, ассоциированное с изменением количественной плотности эпителиоцитов, иммунореактивных к NO-синтазе, эндотелину-1. Так, эндотелин-1 активирует клеточное обновление, стимулируя митоз, а оксид азота инициирует апоптоз [2, 6, 21].

Таким образом, при АБП запускается ряд механизмов, приводящих к развитию воспаления с последующей атрофией СОЖ и частым формированием на этом фоне пептических дефектов.

Выводы

1. Клинические признаки поражения гастродуоденальной зоны у пациентов с алкогольной болезнью печени во многом определялись клинико-морфологическим вариантом патологии печени и проявлялись атипичным болевым синдромом, частой спонтанной рвотой без предшествующей тошноты, выраженной анорексией.

2. У пациентов, страдающих АБП, эндоскопическая и морфологическая картина патологии ГДЗ характеризовалась преобладанием атрофического гастрита, причем степень атрофии увеличивалась при трансформации АСГ в АЦП.

3. Эрозивно-язвенные дефекты СОЖ имели бессимптомное течение у 15,3% пациентов с АСГ и у 35,4% — с АЦП.

4. Обсемененность *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка была максимальной при алкогольном циррозе печени (88,6%).

5. Клинико-эндоскопические и морфологические изменения гастродуоденальной зоны при АБП ассоциированы с гиперплазией эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, эндотелину-1, мелатонину и глюкагону, причем структурные изменения СОЖ коррелировали с разнонаправленным действием компонентов диффузной эндокринной системы. Изменения количественной плотности изучаемых эпителиоцитов при АЦП были максимальными.

6. Одним из диагностических критериев атрофических процессов и пептических дефектов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны является снижение пролиферативной способности эпителиоцитов на фоне возрастания индекса апоптоза эпителиоцитов желудка, наибольшие значения которого отмечаются при алкогольном циррозе печени.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 6. — С. 4–10.
2. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клин. мед. — 2000. — № 1. — С. 5–10.
3. Бондаренко О.Ю., Коган Е.А., Склянская О.А. и др. Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 6. — С. 27–32.
4. Винницкая Е.В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия // Фарматека. Гастроэнтерология. — 2007. — № 13. — С. 53–58.
5. Жернакова Н.И., Рыбникова С.Н. Мелатонин в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной системы // Клин. мед. — 2008. — № 4. — С. 14–18.
6. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Бондаренко А.О. и др. Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 6. — С. 38–43.
7. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 4. — С. 8–14.
8. Климов П.К. Эндогенные пептиды как единая система регуляторных веществ // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1993. — № 8. — С. 80–87.
9. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // Междунар. мед. журн. — 2003. — № 1. — С. 130–134.
10. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 4–10.
11. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 2006. — № 1. — С. 5–11.
12. Нургалиева Б.К., Хамидуллина Г.А., Ивашкин В.Т., Бондаренко О.Ю. Регуляция пролиферации и апоптоза при *H. pylori*-ассоциированном гастрите и язвенной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 6. — С. 29–34.
13. Осадчук М.А., Кулиджанов А.Ю. Мелатонинпродуцирующие и NO-синтазоположительные клетки желудка и процессы клеточного обновления при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 2005. — № 9. — С. 34–37.
14. Поленов С.А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1998. — Т. 8, 1. — С. 53–60.
15. Сидоров П.И., Ишеков Н.С., Соловьев А.Г. Соматогенез алкоголизма: Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2003.
16. Сухарева Г.В. Алкогольная болезнь печени // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 26–27.
17. Шентулин А.А. Алкогольное поражение слизистой оболочки желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 62–64.
18. Bredt D.S., Snyder D.S. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule // Annu. Rev. Biochem. — 1994. — Vol. 63. — P. 175–195.
19. Day C. Alcoholic liver disease // Ceska Slov. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 60, N 1. — P. 67–70.
20. Penta R., de Falco M., Iaquinto G., de Luca A. *Helicobacter pylori* and gastric epithelial cell: from gastritis to cancer // J. Exp. Clin. Cancer. Res. — 2005. — Vol. 24, N 3. — P. 337–345.
21. Zhang Z., Yuan Y., Gao H. et al. Apoptosis, proliferation and p53 gene expression of *H. pylori* associated gastric epithelial lesions // World J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 7, N 6. — P. 779–782.