

УДК [616.342-002.44]-085.4

Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

А.М. Осадчук¹, М.А. Осадчук², Е.А. Исламова³, И.М. Кветной⁴¹Самарский государственный медицинский университет,²Самарский военно-медицинский институт,³Саратовский военно-медицинский институт,⁴Институт геронтологии и биорегуляции, Санкт-Петербург)

Role of diffuse endocrine system and cellular homeostasis of epithelial cells of the stomach mucosa in development and progression of peptic ulcer of the duodenum

A.M. Osadchuk, M.A. Osadchuk, Ye.A. Islamova, I.M. Kvetnoy

Цель исследования. Определить новые патогенетические механизмы язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированной с *Helicobacter pylori*, основываясь на показателях диффузной эндокринной системы (ДЭС) и процессах клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка (СОЖ). Улучшить качество достижения ремиссии ЯБДПК.

Материал и методы. Обследовано 115 пациентов: 100 – с ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*, 15 – практически здоровых лиц. Больные ЯБДПК были разделены на две равные группы: в первой группе осуществлялась эрадикация *H. pylori* по традиционной 7-дневной схеме с использованием омепразола по 20 мг 2 раза в день, кларитромицина по 500 мг 2 раза в день и амоксицилина по 1000 мг 2 раза в день, во второй группе к традиционной схеме эрадикации добавлялся мелаксен (мелатонин) по 3 мг в день. Затем первая группа продолжала получать омепразол, вторая – омепразол в сочетании с мелаксеном до полного рубцевания язвенного дефекта. Обе группы больных ЯБДПК обследованы в динамике, до начала лечения и спустя шесть недель по единой программе, включающей клинические методы исследования, фиброгастродуоденоскопию (ФГДС), общее морфологическое, иммуногистохимическое исследования и гистобактериоскопию. ФГДС-контроль проводили через две, четыре и шесть недель. Группа практически

Aim of investigation. To determine new pathogenic mechanisms of *peptic ulcer of the duodenum* (PUD) associated to *Helicobacter pylori*, basing on features of *diffuse endocrine system* (DES) and processes of cellular homeostasis of *stomach mucosa* (SM) epithelial cells, to improve quality of PUD remission achievement.

Material and methods. Overall 115 patients were investigated: 100 – with PUD associated with *H. pylori* infection and 15 – generally healthy persons. Patients with PUD were separated into two peer groups: in the first group eradication *H. pylori* under traditional 7-day's algorithm with application of omeprazole 20 mg bid, clarithromycin 500 mg bid and amoxicillin 1000 mg bid was carried out, in the second group melaxen (melatonin) 3 mg per day was added to the traditional mode of eradication. Then the first group continued to receive omeprazole, the second – omeprazole in combination to melaxen up to complete healing of ulcerative defect. Both groups of patients with PUD were investigated dynamically, prior onset of treatment and after six weeks under the common program including clinical methods of investigation, *gastroduodenoscopy* (GDS), general morphological, immunohistochemical studies and histobacterioscopy. The GDS-control was carried out in two, with four and six weeks. The group of generally healthy persons was investigated once by similar procedure.

Results. The relapse of PUD is associates with hyperplasia of epithelial cells of the stomach, immu-

здоровых обследовалась однократно по аналогичной методике.

Результаты. Обострение ЯБДПК ассоциируется с гиперплазией эпителиальных клеток желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота, эндотелину-1, мелатонину, и связанным с ней возрастанием численности эпителиоцитов, иммунопозитивных к Ki-67, и увеличением апоптозной активности. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с ЯБДПК уменьшает пролиферацию эпителиоцитов СОЖ и в большей степени – их апоптозную активность, что способствует заживлению язвенного дефекта. Введение в схему эрадикационной терапии мелаксена достоверно увеличивает процент элиминации *H. pylori*, сокращает сроки рубцевания язв двенадцатиперстной кишки. При использовании в схеме противорецидивного лечения ЯБДПК мелаксена и омепразола показатели ДЭС и клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ восстанавливаются в значительно большей мере, чем при изолированном применении омепразола.

Выводы. Включение в схему эрадикационной терапии мелаксена повышает процент элиминации *H. pylori*, сокращает сроки рубцевания язв, улучшает показатели ДЭС и клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ.

Ключевые слова: язвенная болезнь, Ki-67, апоптоз, мелатонин.

Инфицированность *H. pylori* жителей Российской Федерации превышает 80%, что во многих случаях приводит к развитию геликобактер-ассоциированных заболеваний, из которых наибольшей медико-социальной значимостью характеризуется *язвенная болезнь* (ЯБ), выявляющаяся у 6–10% взрослого населения России. При этом *язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК) регистрируется в 4–13 раз чаще язвенной болезни желудка и в 80–90% случаев ассоциируется с *H. pylori* [2, 4–7].

В современных концепциях патогенеза ЯБДПК большое значение придают структурным и функциональным изменениям *диффузной эндокринной системы* (ДЭС), оксид азота (NO)-продуцирующим эпителиоцитам и процессам клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки пилорoduodenальной области [1, 5, 8, 13]. Так, оксид азота, продуцируемый конститутивными NO-синтазами слизистой оболочки пищеварительного тракта, отличается широким спектром биологических эффектов, влияя на желудочную моторику, секрецию, микроциркуляцию, цитопротекцию [3, 19].

Внимание исследователей привлекают мелатонин и эндотелин-1 – регуляторы желудочной секреции, микроциркуляции, тонуса гладкой мускулатуры и клеточного обновления эпителиоцитов [10, 15, 16]. Заслуживает внимания тот факт, что мелатонин обладает цитостатическим, анти-

ноpositive to nitric oxide synthase, endothelin-1, melatonin, and with subsequent increase in number of epithelial cells, immunopositive to Ki-67, and increase of apoptotic activity. Eradication of *H. pylori* in patients with PUD reduces proliferation of epithelial cells of the SM and in the greater degree – their apoptotic activity that promotes healing of ulcerative defect. Introduction to the algorithm of eradication treatment of melaxen significantly increases the rate of elimination *H. pylori*, reduces terms of healing of duodenal ulcers. At application of melaxen and omeprazole in PUD maintenance treatment parameters of DES and cellular homeostasis of epithelial cells of the SM recovered in significantly greater degree, than at single omeprazole treatment.

Conclusions. Addition of melaxen in the algorithm of eradication treatment increases rate of *H. pylori* elimination, reduces terms ulcer healing, improves parameters of DES and epithelial cells homeostasis of the SM.

Key words: peptic ulcer, Ki-67, apoptosis, melatonin.

оксидантным, иммуномодулирующим и антигеликобактерным действием и способен тормозить избыточный апоптоз клеток [9–11, 17].

Таким образом, существенная роль состояния функциональной морфологии ДЭС в регуляции процессов клеточного обновления эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта не вызывает сомнений [14].

Предиктором формирования язвенного дефекта слизистой оболочки пилорoduodenальной зоны выступает значительное повышение апоптозной активности эпителиоцитов *слизистой оболочки желудка* (СОЖ). Наиболее значимыми показателями клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ являются ядерный белок пролиферирующих клеток – Ki-67, характеризующий уровень пролиферативной активности, и *индекс апоптоза* ($I_{\text{АПТ}}$), отражающий степень выраженности апоптоза [1, 5].

Несмотря на неоспоримые успехи внедрения в клиническую практику различных схем антигеликобактерной терапии, ЯБДПК не покидает лидирующую группу заболеваний пищеварительной системы, что связано с невозможностью 100% элиминации *H. pylori* даже при повторных курсах эрадикационной терапии. Резистентность микроорганизма к антибактериальным препаратам диктует необходимость поиска более совершенных средств эрадикации. Важным при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*, представляется

синтез и применение лекарственных средств, способных улучшить процесс клеточного обновления эпителиоцитов СОЖ. Наиболее перспективным в этом отношении является **мелаксен** — синтетический аналог эндогенного мелатонина.

Антигеликобактерная и противовоспалительная активность мелаксена изучена в ряде исследований [9, 10]. Его роль в патогенезе ЯБДПК установлена, однако влияние на функциональную морфологию мелатонин-, эндотелин-, NO-продуцирующих клеток и связанный с ними клеточный гомеостаз эпителиоцитов СОЖ остается не известным. В свою очередь, детализация аспектов патогенеза ЯБДПК будет способствовать оптимизации схемы эрадикационной терапии и противорецидивного лечения заболевания.

Цель исследования: определить новые патогенетические механизмы ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*, основываясь на показателях ДЭС и клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ, улучшить качество достижения ремиссии ЯБДПК.

Материал и методы исследования

Обследованы 100 пациентов с ЯБДПК, ассоциированной с *H. pylori*. Больные разделены на две группы по 50 человек в каждой. В *первой группе* проводилась эрадикационная терапия по традиционной схеме: омепразол по 20 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день и кларитромицин 500 мг 2 раза в день. Во *второй группе* традиционная схема эрадикации 1-й линии дополнялась назначением мелаксена (мелатонин) 3 мг 1 раз в сутки вечером. Антигеликобактерная терапия осуществлялась в течение 7 дней. После ее окончания больные первой группы продолжали лечение омепразолом по 20 мг 2 раза в день вплоть до заживления язвенных дефектов. Во второй группе после проведения курса эрадикации терапия омепразолом по 20 мг 2 раза в сутки и мелаксеном по 3 мг 1 раз в сутки продолжалась также до заживления язвенных дефектов. Возраст пациентов первой группы колебался от 18 до 68 лет (в среднем $43,4 \pm 2,3$ года), больных второй группы — от 18 до 65 лет (в среднем $42,6 \pm 2,4$ года). Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц в возрасте $24,6 \pm 0,91$ года.

Критериями исключения из исследования были: наличие осложнений ЯБ (кровотечения, перфорации), сахарный диабет, тяжелые сопутствующие заболевания (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, хронические заболевания печени, почек, хроническая обструктивная болезнь легких в стадии декомпенсации); выполнение оперативных вмешательств в течение 2 мес до обследования; прием ulcerогенных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные гормоны); отказ больного от обследования.

Диагностика ЯБДПК базировалась на классических критериях [2] и осуществлялась с учетом клинико-эндоскопических, морфологических данных.

Обе группы больных обследованы в динамике до назначения терапии и спустя 6 нед по единой программе, включавшей клинические методы, *фиброгастродуоденоскопию* (ФГДС), общее морфологическое, иммуногистохимическое исследования и гистиобактериоскопию. С учетом существующих рекомендаций ФГДС-контроль проводили с помощью фиброгастродуоденоскопа «Olympus-GF-401» и набора инструментария к нему через 2, 4 и 6 нед [6]. Группа практически здоровых обследовалась однократно по аналогичной методике.

Материал для морфологического исследования забирали при гастроскопии из антрального отдела желудка. *H. pylori*-статус во взятых биоптатах определяли гистологическим методом с окраской по Романовскому—Гимзе, являющимся «золотым стандартом» диагностики [2, 5]. Степень обсемененности слизистой оболочки оценивали по классификационным критериям, предложенным Л.И. Аруином (1993). Для этого число микробных тел подсчитывали в 10 полях зрения. Выделяли 3 степени обсемененности: I (легкая) — до 20 микробных тел в поле зрения, II (средняя) — от 20 до 50, III (тяжелая) — более 50. Для выявления апоптозных ядер исследуемый материал импрегнировали по Мозеру (1995). Оценку степени атрофических и метапластических изменений СОЖ осуществляли по Сиднейской классификации (1994) с дополнениями M.F. Dixon и соавт. (1999).

Для идентификации эпителиоцитов желудка, продуцирующих эндотелин-1, NO-синтазу, мелатонин, проводили иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных мышинных антител к NO-синтазе (1:150, Novocastra), эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200) и кроличьих антител к мелатонину (1:100, CIDtech Res. Comp.). Морфометрию выполняли с помощью системы компьютерного анализа микроскопических изображений (Nikon). Количество клеток подсчитывали в 5 полях зрения, цифровые данные пересчитывали на $0,1 \text{ мм}^2$ с помощью пакета морфометрических программ «Videotest».

При иммуногистохимическом исследовании применяли моноклональные мышинные антитела к маркеру пролиферирующих клеток — Ki-67 (1:100, Novocastra), в качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышинные иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit) с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все

реагенты от Novocastra). Гибель клеток в форме апоптоза определяли по *индексу апоптоза* ($I_{\text{АПТ}}$) по формуле: $I_{\text{АПТ}} (\%) = N (\text{число апоптозных ядер, окрашенных по методу Мозера}) / N (\text{общее число ядер}) \times 100$.

Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400 (увеличение $\times 320$: объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$, фильтр $\times 0,8$), регистрировались цифровой цветной видеокамерой Nikon DXM1200, вмонтированной в тубус микроскопа, и передавались в компьютер Pentium-4. Количество Ki-67 ($N_{\text{Ki-67}}$)-иммунопозитивных ядер клеток автоматически подсчитывалось в 10 рандомизированных полях зрения. При указанном увеличении цифровые данные пересчитывались на 1 мм^2 с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 4.0».

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ «Statistica» с использованием критериев достоверности Стьюдента и Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

У практически здоровых лиц при ФГДС и морфологическом исследовании биоптатов СОЖ, взятых из антрального отдела желудка, никаких воспалительных или атрофических изменений не обнаруживалось. При иммуногистохимическом исследовании число NO-синтаза-иммунопозитивных клеток в норме равнялось $(9,4 \pm 0,6) \times 0,1 \text{ мм}^2$, эндотелин-1-иммунопозитивных клеток — $(20,8 \pm 1,6) \times 0,1 \text{ мм}^2$, мелатонин-иммунопозитивных клеток — $(13,7 \pm 1,3) \times 0,1 \text{ мм}^2$. Эпителиоциты СОЖ показали низкую пролиферативную активность, выраженную через Ki-67 ($N_{\text{Ki-67}} = 1,42 \pm 0,01$) и апоптозный потенциал ($I_{\text{АПТ}} = 0,32 \pm 0,01\%$).

У пациентов первой группы определялась преимущественно высокая степень обсемененности СОЖ: I степень — у 24% больных, II степень — у 32% и III степень — у 44%. У 68% больных обнаружена различной выраженности атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка: у 22% — 1-я степень, у 38% — 2-я степень и у 8% — 3-я степень. У 28% пациентов выявлена слабовыраженная полная кишечная метаплазия, занимающая менее 5% поверхности желудка. На фоне кишечной метаплазии у части (16%) больных определялась дисплазия 1-й степени.

У пациентов первой группы зарегистрировано значительное возрастание числа клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1 и мелатонину. Так, количество клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе, равнялось $21,9 \pm 1,4$ на $0,1 \text{ мм}^2$ СОЖ, эндотелину-1 — $37,2 \pm 1,7$, мелатонину — $29,6 \pm 1,8$. При исследовании показателей

клеточного обновления (Ki-67, $I_{\text{АПТ}}$) определены следующие их значения: для Ki-67 — $49,3 \pm 1,1$ клеток $\times 1 \text{ мм}^2$, для $I_{\text{АПТ}}$ — $1,96 \pm 0,04\%$, что свидетельствует о существенном возрастании пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ при умеренном увеличении $I_{\text{АПТ}}$.

Эрадикация *H. pylori* констатирована у 76% больных данной группы. Уровень обсемененности у 24% пациентов оценивался как незначительный. Характер морфологических изменений СОЖ (атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия) за время наблюдения оставался прежним. При этом заживление язв к двум неделям достигалось у 54%, к четырем неделям — у 84%, к шести неделям — у всех пациентов. По показателям функциональной морфологии ДЭС спустя 6 нед после начала лечения отмечено достоверное уменьшение количества всех групп клеток: число клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе, равнялось $16,8 \pm 1,2$ на $0,1 \text{ мм}^2$, эндотелину-1 — $31,2 \pm 1,5$, мелатонину — $22,4 \pm 1,3$. Обнаруживалось и связанное с ними падение числа клеток, иммунопозитивных к Ki-67 ($41,8 \pm 1,9$ на 1 мм^2), снижение $I_{\text{АПТ}}$ до $0,73 \pm 0,02\%$.

У пациентов второй группы также отмечались высокая степень обсемененности слизистой оболочки желудка, атрофия в его антральном отделе и соответствующие им нарушения функциональной морфологии ДЭС, клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ, достоверно не отличавшиеся от таковых в первой группе (табл. 1 и 2).

При включении мелаксена в схему эрадикационной терапии элиминация *H. pylori* зарегистрирована у 94% больных. В 6% случаев уровень обсемененности СОЖ оценивался как незначительный. При этом у 74% больных уже через 2 нед достигалось рубцевание язвенных дефектов, а спустя 4 нед оно отмечено у всех пациентов. Таким образом, заживление язв во второй группе достигалось в более короткие сроки и у большего числа больных. По показателям функциональной морфологии ДЭС спустя 6 нед после начала лечения наблюдалось достоверное снижение количества всех групп клеток, значительно большее, чем у пациентов первой группы. В отношении сокращения числа клеток, иммунопозитивных к Ki-67, и падения $I_{\text{АПТ}}$ сохранялась аналогичная тенденция. Данное обстоятельство указывает на высокую степень эффективности мелаксена в нормализации функциональной морфологии ДЭС и связанного с ней процесса клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ.

Представленные данные находят объяснение в патофизиологических эффектах, оказываемых эндотелином-1, мелатонином и оксидом азота. Оксид азота, продуцируемый изоформами NO-синтазы, полифункционален в отношении слизистой оболочки гастроудоденальной зоны и сосудистой стенки. Под действием оксида азота,

Таблица 1

Характер и степень выраженности морфологических изменений СОЖ и ее обсемененность *H. pylori* в исследованных группах пациентов с ЯБДПК до и после противорецидивной терапии, абс. число/%

Признак	Первая группа				Вторая группа			
	Обостре-ние	Через 2 нед	Через 4 нед	Через 6 нед	Обостре-ние	Через 2 нед	Через 4 нед	Через 6 нед
Степень обсемененности:								
1-я	12/24	—	—	12/24	10/20	—	—	3/6
2-я	16/32	—	—	—	15/30	—	—	—
3-я	22/44	—	—	—	25/50	—	—	—
Степень атрофии СОЖ:								
1-я	11/22	—	—	11/22	12/24	—	—	12/24
2-я	19/38	—	—	19/38	21/42	—	—	21/42
3-я	4/8	—	—	4/8	3/6	—	—	3/6
Кишечная метаплазия 1-й степени	14/28	—	—	14/28	15/30	—	—	15/30
Дисплазия 1-й степени	8/16	—	—	8/16	9/18	—	—	9/18
Зажившая язва	—	27/54	42/84	50/100	—	37/74	50/100	—

Таблица 2

Иммуногистохимические показатели СОЖ в исследованных группах пациентов с ЯБДПК до и после противорецидивной терапии

Группа обследованных	Клетки СОЖ				I _{АПТ} , %
	продуцирующие, ×0,1 мм ²			иммунопозитивные, ×1 мм ²	
	NO	эндотелин-1	мелатонин	к Ki-67	
Практически здоровые (n=15)	9,4±0,6	20,8±1,6	13,7±1,3	1,42±0,01	0,32±0,01
Первая (n=50)	21,9±1,4*	37,2±1,7*	29,6±1,8*	49,3±2,3*	1,96±0,04
	16,8±1,2**	31,2±1,5**	22,4±1,3**	41,8±1,9**	0,73±0,02**
Вторая (n=50)	22,2±1,8*	36,8±1,9*	30,2±2,2*	48,8±2,5*	1,88±0,05*
	13,9±0,9**	26,5±1,4**	22,6±1,8**	35,3±2,1**	0,61±0,02**

Примечание. В числителе приведены показатели до проведения эрадикационной терапии; в знаменателе — спустя 6 нед после ее назначения.

*p<0,05 — различие со здоровыми, **p<0,05 — с соответствующим показателем в период обострения заболевания.

продуцируемого индуцибельной NO-синтазой, происходит изменение сосудистого тонуса, усиление сосудистой проницаемости, развиваются отек, воспалительная реакция и повреждение СОЖ, следствием чего является увеличение пролиферативной и апоптозной активности [18].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о несомненном участии эндотелина-1 в развитии ЯБДПК. Известно, что под его влиянием нарушается микроциркуляция, наблюдаются усиление полиморфно-ядерной инфильтрации слизистых оболочек, активация перекисного окисления липидов, что вызывает развитие воспаления, усиление пролиферации и апоптозной активности эпителиоцитов СОЖ [12, 20]. Все это дает основание полагать, что повышение числа мелатонин-иммунопозитивных клеток имеет протективное значение, направленное на ограничение индуцированного повреждения СОЖ и подавление избыточной апоптозной активности. Можно

предположить, что указанные эффекты мелатонина опосредуются через угнетение продукции индуцибельной NO-синтазы. Это подтверждает возможность применения данного препарата, обладающего универсальным цитопротективным действием, в терапии больных ЯБДПК.

Выводы

1. Обострение ЯБДПК ассоциируется с гиперплазией эпителиальных клеток желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1, мелатонину, и связанным с ней возрастанием числа эпителиоцитов, иммунопозитивных к Ki-67, и повышением I_{АПТ}.

2. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с ЯБДПК уменьшает пролиферацию эпителиоцитов СОЖ и в большей степени их апоптозную активность, что способствует заживлению язвенного дефекта.

3. Введение в схему эрадикационной терапии мелаксена достоверно увеличивает процент элиминации *H. pylori*, сокращает сроки рубцевания язв. При использовании в схеме противорецидивного лечения ЯБДПК мелаксена и омепразола показатели функциональной морфологии апудо-

цитов (НО-синтаза-иммунопозитивных, эндотелин-1-иммунопозитивных, мелатонин-иммунопозитивных клеток) и клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ восстанавливаются в значительно большей мере, чем при изолированном применении омепразола.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
2. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шентулин А.А. Язвенная болезнь (современные представления о патогенезе, диагностике, лечении). — М.: Медицина, 1987. — 285 с.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 4. — С. 16–19.
4. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2001. — 458 с.
5. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: Медпрактика, 2003. — 412 с.
6. Калинин А.В., Хазанов А.И., Булгаков С.А. и др. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. — М.: Миклош, 2006. — 602 с.
7. Лазебник Л.Б., Гусейнзаде М.Г., Ли И.А. и др. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Тер. арх. — 2007. — Т. 73, № 2. — С. 12–15.
8. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 38–47.
9. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 2006. — Т. 84, № 1. — С. 5–11.
10. Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Клин. мед. — 1999. — Т. 77, № 8. — С. 4–7.
11. Малиновская Н.К., Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Рыбникова С.Н. Антихеликобактерные эффекты мелатонина // Клин. мед. — 2007. — Т. 85, № 3. — С. 40–43.
12. Опарин А.Г., Опарин А.А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 2002. — Т. 80, № 1. — С. 53–54.
13. Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М. Диффузная нейроэндокринная система. — Саратов, 1996. — 110 с.
14. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В. и др. Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1. — С. 52–58.
15. Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance // Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47, N 10. — P. 2336–2348.
16. Douglas S.A., Ohlstein E.H. Signal transduction mechanisms mediating the vascular actions of endothelin // J. Vasc. Res. — 1997. — Vol. 34, N 3. — P. 152–164.
17. Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S.J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas // J. Pineal Res. — 2005. — Vol. 38, N 2. — P. 73–83.
18. Nishida T., Tsuji S., Kimura A. et al. Endothelin-1, an ulcer inducer, promotes gastric ulcer healing via mobilizing gastric myofibroblasts and stimulates production of stroma-derived factors // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 290, N 5. — P. 1041–1050.
19. Shah V., Lyford G., Gores G. et al. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126, N 3. — P. 903–913.
20. Slomiany B.L., Piotrowski J., Slomiany A. Involvement of endothelin-1 in up-regulation of gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol. 258, N 1. — P. 17–20.