L. P. Boulet, A. A. Cru [et al.]. – 2010. – Access mode : http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2010_1.pdf

6. *Hahn D. L.* Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma / D. L. Hahn, M. B. Plane, O. S. Mahdi // PLOS Clin. Trials. – 2006. – Vol. 1. – P. 11.

7. *Hernando-Sastre V.* Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update / V. Hernando-Sastre // Allergologia et Immunopathologia. – 2010. – Vol. 38 (2). – P. 92–98.

8. *Chlamydia* pneumoniae respiratory infection in guinea pigs / T. R. Hsiue, T. M. Lin, C. W. Chen, C. H. Lee // E. R. J. – 2000. – Vol. 22 (45). – P. 350.

9. *The effect* of telithromycin in acute exacerbations of asthma / S. L. Johnston, F. Blasi, P. N. Black [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1589–1600.

10. *International* ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K. F. Chung, E. S. Wenzel, J. L. Brozek [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 43. – P. 343–373.

11. *Macrolides* for chronic asthma (review) / L. Richelde, G. Ferrara, T. J. Lasserson, P. G. Gibson // The Cochrane collaboration. – Pubished by John willey & Sons Ltd., 2008. – 38 p.

12. *Long-term* macrolide treatment for chronic respiratory disease / P. Spagnolo, M. Leonardo, F. Bush, A. Bush // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – P. 239–251.

13. *Sugiyama K.* Differing effects of claritromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendric cells / K. Sugiyama, R. Shirai, H. Mukae // Clin. ExpImmunol. – 2007. – Vol. 147. – P. 540–546.

14. *A trial* of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma / E. R. Sutherland, T. S. King, N. Icitovic [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126 (4). – P. 747–753.

REFERENCES

1. Altenburg J., de Graaff C.S., van der Werf T.S., Boersma W.G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics — part 1: biological mechanisms. *Respiration* 2011; 81 (1): 67-74.

2. Altenburg J., de Graaff C.S., van der Werf T.S., Boersma W.G. Effects of macrolide antibiotics — part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* 2011; 81 (1): 75-87.

3. Charron C., Sumakuza T., Oomura S., Ito K. EM-703, anon-antibacterial erythromycin derivative, restores HDAC2 activity on diminished by hypoxia and oxidative stress. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 175: 640.

4. Droemann D., Goldmann T., Rupp J. et al. Chlamydia pneumoniae persists in TLR2 positive alveolar epithelial cells type II and alveolar macrophages of COPD patients. *E. R. J.* 2003; 22 (45): 125.

5. Bateman E.D., Boulet L.P., Cru A.A. et al. GINA report, global strategy for asthma management and prevention 2010 [Electronic resource] Access mode: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2010_1.pdf

6. Hahn D.L., Plane M.B., Mahdi O.S. Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma. *PLOS Clin. Trials 20*06; 1: 11.

7. Hernando-Sastre V. Macrolide antibiotics in the treatment of asthma. An update. *Allergologia et Immunopathologia* 2010; 38 (2): 92-98.

8. Hsiue T.R., Lin T.M., Chen C.W., Lee C.H. Chlamydia pneumoniae respiratory infection in guinea pigs. *E. R. J.* 2000; 22 (45): 350.

9. Johnston S.L., Blasi F., Black P.N. et al. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1589-1600.

10. Chung K.F., Wenzel E.S., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 343-373.

11. Richelde L., Ferrara G., Lasserson T.J., Gibson P.G. Macrolides for chronic asthma (review). The Cochrane collaboration. Pubished by John willey& Sons Ltd., 2008. 38 p.

12. Spagnolo P., Leonardo M., Bush F., Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 239-251.

13. Sugiyama K., Shirai R., Mukae H. Differing effects of claritromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendric cells. *Clin. ExpImmunol.* 2007; 147: 540-546.

14. Sutherland E.R., King T.S., Icitovic N. et al. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2010; 126 (4): 747-753.

Надійшла 3.09.2014

УДК 577.175.732:616.33/.34

П. Б. Пікас, Б. С. Полінкевич

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГАСТРИНУ І ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 577.175.732:616.33/.34

П. Б. Пикас, Б. С. Полинкевич

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГАСТРИНА И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

Охарактеризованы основные формы гастрина: гастрин-13, гастрин-17, гастрин-34. Показана роль гастрина в возникновении патологии желудочно-кишечного тракта: гастрин влияет на уровень pH желудка, с возрастом его продукция увеличивается и повышается под влиянием инсулина, свободных аминокислот, гиперкальциемии. Определено влияние других веществ на количество гастрина: простагландин Е, эндорфины и кальцитонин угнетают секрецию гастрина; после ваготомии уровень гастрина в крови возрастает. Секрецию гастрина повышают стресс, высо-

кий уровень глюкокортикоидов. Увеличение количества гастрина может быть причиной развития рака желудка. Показана прямая связь между кислотностью желудочного сока и морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка и толстого кишечника (в том числе полипов), которые обусловлены гипергастринемией.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, гастрин, соляная кислота, полипы, рак желудка.

UDC 577.175.732:616.33/.34

P. B. Pikas, B. S. Polinkevych

CORRELATION BETWEEN GASTRIN AND PATHOLOGICAL PROCESSES IN GASTROINTESTINAL TRACT

P. L. Schupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The role of gastrin in the origin of pathology of gastrointestinal tract is determined; gastrin influences the level of the stomach pH; with age its production is increased under influence of the insulin, free amino acid and hypercalciemia. Influence of other substances on the gastrin level is determined: prostaglandin E, endorfins and calcitonin supress the secretion of gastrin; on the contrary, after the vagotomy the level of gastrin in the blood grows. The secretion of gastrin is increased by stress and high level of glucocorticoids.

Change in the amount of gastrin in the blood — is a measure that determines the gastro-intestinal tract (gastrinoma, gastric cancer, pernicious anemia, atrophic gastritis). The duodenal bile reflux can stimulate gastrin secretion, at gastritis-reflux content of basal gastrin in the blood serum increases 3 times or more, and with the aggravation of gastric ulcer its content also increases.

The growth of gastrin level may be the reason of the stomach cancer development. Chronic inflammation of the colon causes polyps. Demonstration of the ability of gastrin cause degeneration of polyps to adenomas, which may become malignant formation. Gastrin can enhance invasiveness of malignant tumors and their metastases. Development of cancerous tumors promotes both high and low levels of gastrin.

Therefore it is shown a direct relationship between acidity of gastric juice and morphological changes in the mucosa of the stomach and colon, which are caused by hypergastrinemia, all of which will develop effective methods for the prevention of recurrence of polyps and prevent their degeneration and determine the prospects of our research. It is shown a direct connection between the acidity of gastric juice and morphological changes in the mucosa of the stomach and large intestine (including polyps), which are caused by hypergastrinemia.

Key words: gastrointestinal tract, gastrin, hydrochloric acid, polyps, cancer of stomach.

Значне місце у структурі захворювань шлунково-кишкового тракту посідає онкологічна колоректальна патологія, що визначає актуальність вивчення передракових станів, які мають або потенційний ризик малігнізації, або створюють сприятливий фон для цього [8]. Передракові стани й онкологічні процеси шлунково-кишкового тракту молодшають — зокрема, хронічний гастрит, який належить до передракових станів, діагностується у дітей з восьмирічного віку [19]. При вираженому атрофічному гастриті в ділянці антрального відділу шлунка ризик розвитку раку у ньому є вищим (у 90 разів), ніж у людей з нормальною слизовою оболонкою шлунка.

Патологічні стани верхніх відділів травної системи, які супроводжуються зниженням синтезу соляної кислоти (атрофічний гастрит, хронічний гіпертрофічний поліаденоматозний гастрит, тривале лікування антисекреторними препаратами), призводять до морфофункціональних і мікроекологічних порушень у шлунково-кишковому тракті [32]. До формування хронічної запальної патології шлунково-кишкового тракту призводить також функціональний дисбаланс між дією агресивних факторів на слизову оболонку й активністю системи цитопротекції [22], що лежить в основі гастроінтестиціальної гіперреактивності, якої немає у здорових людей [7]. При активізації дії агресивних факторів на слизову оболонку шлунка підвищується його кислото-пептична активність, прискорюється моторно-евакуаторна діяльність і знижуються замикальні функції клапанних структур верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

У регуляції кислотопродукції шлунка та у відповіді на подразник, пов'язаний з їжею, головна роль належить нервовим (холінергічний вплив) і гуморальним (гастриновий генез) факторам [27]. На рівень гастрину у крові впливає їжа, яка є фізіологічним стимулятором його звільнення. Період напіврозпаду гастрину — 8 хв. Прийом білкової їжі збільшує концентрацію гастрину в крові (удвічі), а максимальний рівень його в крові виникає через 20 хв. Підвищення концентрації гастрину в плазмі крові після сніданку в більшості людей асоціюється з паралельними змінами інтрагастральної кислотності (pH) [13]. Рівень гастрину підвищують також кава та куріння цигарок.

Гастрин утворюється в основному в G-клітинах залоз антрального відділу шлунка, а виділяється при дії рефлекторних (розтягування шлунка), хімічних (кальцій і адреналін) і нервових факторів. Гастрин виводиться нирками, де після фільтрації та резорбції розщеплюється. Існують три основні форми гастрину: гастрин-13 (складається із 13 амінокислот), гастрин-17 (складається із 17 амінокислот) і гастрин-34 (складається із 34 амінокислот). Гастрин-34 син-

тезується в основному в підшлунковій залозі, а гастрин-13 і гастрин-17 — у шлунку. Гастрин-17 — біологічно активний пептид, який є найбільш важливим компонентом гастрин-холецисто-кінінової системи та регулює фізіологічні функції верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Рівень гастрину-17 у сироватці крові залежить від наявності чи відсутності запалення в шлунку, внутрішньошлункової кислотності та дії різних стимуляторів. Базальний рівень гастрину з віком зростає [10; 18]. Секреція його підвищується під впливом інсуліну, олігопептидів і вільних амінокислот, які присутні в шлунку чи у плазмі крові, а також при гіперкальціємії. Існує синтетичний аналог природних гастринів — пентагастрин.

Гастрин сприяє вивільненню гістаміну з ентерохромафіноподібних клітин (ECL-клітин), який є найсильнішим стимулятором секреції соляної кислоти. Збудження гастринових рецепторів впливає на секрецію соляної кислоти. Гіпергастринемія може виникати при таких захворюваннях, як перніційна анемія, атрофічний гастрит, вітиліго.

Гастрин сприяє секреції бікарбонатів і слизу в слизовій оболонці шлунка, забезпечуючи її захист від дії соляної кислоти та пепсину. Соляна кислота пригнічує секрецію гастрину — при високому рівні інтрагастрального pH секреція гастрину зменшується [43]. У результаті дії соляної кислоти на слизову оболонку антрального відділу шлунка гастрин звільняється до того часу, поки pH шлункового вмісту не досягне 2,5–3,0. При подальшому підвищенні кількості соляної кислоти виділення гастрину припиняється. Кисле середовище шлунка, наявність лізоциму та різних ферментів шлункового соку сприяють різкому зниженню вмісту мікроорганізмів (до 10^3–10^4 КУО/мл) [52].

При зниженій концентрації соляної кислоти стимулюється секреція гастрину, а при достатній кількості кислоти гастрин не секретується. При старінні добовий ритм інтрагастрального pH змінюється [14]. У похилому віці практично здорових людей інтрагастральний pH протягом доби є вищим, ніж у молодих. Відмічені денні коливання інтрагастрального pH, пов'язані з прийомом їжі. Після прийому їжі pH швидко зростає, через деякий час pH повертається до вихідних показників, а потім поступово знижується внаслідок посиленої кислотопродукції.

У дітей при високих показниках інтрагастрального pH надмірна кислотосупресивна терапія може мати негативні ефекти, оскільки вона підвищує ризик виникнення гострого гастроентериту та пневмонії [25; 33], а кислотозалежність у дитячому віці пов'язана не стільки з гіперацидністю, як із гастродуоденальною гіперчутливістю [3; 5; 36].

Соматостатин (секретується D-клітинами антрального відділу шлунка) інгібує парієтальні клітини та G-клітини [24], а при гіпергастринемії кількість його зростає. Простагландини Е, ендорфіни і кальцитонін пригнічують секрецію гастрину. Гастрин збільшує продукцію простагландину Е в слизовій оболонці шлунка, що призводить до місцевого розширення судин, посилення кровозабезпечення і фізіологічного набряку слизової оболонки шлунка, сприяє міграції до неї лейкоцитів, які беруть участь у фагоцитозі та перетравленні їжі, секретуючи різні ферменти. Рецептори до гастрину є у тонкій кишці та в підшлунковій залозі, тому гастрин сприяє збільшенню секреції секретину, холецистокініну, соматостатину, а також кишкових і панкреатичних ферментів, створюючи тим самим умови для кишкової фази травлення. Гастрин впливає на трофіку слизової оболонки та моторику шлунка і тонкої кишки, на абсорбцію води й електролітів, секрецію інсуліну та кальцитоніну, звільнення інших гастроінтестинальних гормонів [17]. Установлений взаємозв'язок між вмістом гастрину та жовчних кислот — жовчні кислоти впливають на G-клітини антрального відділу шлунка і відповідно на синтез гастрину [24]. Перистальтика шлунка та дванадцятипалої кишки може змінюватися під дією різних гормонів — посилюється під впливом холецистокініну і гастрину та пригнічується при дії секретину, глюкагону і соматостатину [34; 48].

Активізація гастрином відповідних рецепторів шлунка трофічно впливає на парієтальні клітини, збільшуючи їх швидкість дозрівання і масу. Тривалий прийом блокаторів протонної помпи викликає гіпергастринемію та пригнічує секрецію соляної кислоти, що призводить до гіперплазії слизової оболонки шлунка, а пізніше — до атрофічного гастриту [10; 11; 29]. Різка відміна блокаторів протонної помпи може призвести до феномену «кислотного рикошету» (секреція кислоти підвищується до рівня більшого, ніж до лікування). Одним із кращих індикаторів атрофічного гастриту [45] є зниження вмісту гастрину і пепсиногену в крові [48]. Слизове запалення, що виникає внаслідок інфікування *H. pylori*, стимулює секрецію гастрину, підвищуючи рівень соляної кислоти [4]. Тому за наявності тривалої гіпергастринемії необхідна підтримка нормального стану мікробіоценозу товстої кишки [15; 47]. У пацієнтів із вираженим атрофічним гастритом у ділянці антрального відділу ризик раку шлунка в 90 разів вищий, ніж у людей з нормальною слизовою оболонкою шлунка [21].

Гіпергастринемія може порушувати ріст ентерохромафіноподібних (ECL) і парієтальних клітин, включаючи неопла-

зію, але можливість їх подальшого переходу в дисплазію та карциноїд дискутується [46; 48]. Парієтальні клітини змінюються швидше (порівняно з основними) і більшою мірою, тому при патологічному процесі, у першу чергу, порушується кислотоутворювальна функція шлунка. Тривале введення максимальних доз гастрину посилює гіперплазію клітин залоз шлунка [40], тривале введення омепразолу призводить до розвитку гіперплазії слизової оболонки товстої кишки і дисбіотичних процесів [28] та викликає рак шлунка [37].

Зміна рівня гастрину в крові — це показник, що визначає захворювання шлунково-кишкового тракту (гастриноми, рак шлунка, перніціозна анемія, атрофічний гастрит). У хворих із дуоденальними виразками після проведення ерадикації *Helicobacter pylori* рівень сироваткового гастрину-17 зменшується на 39,3 % [17; 26], що є важливим показником відображення не тільки стану слизової оболонки антрального відділу шлунка, але й регуляції його кислотопродукції [10; 18]. Ацетилхолін як медіатор блукаючого нерва посилює виділення гастрину і сенсибілізує парієтальні клітини до його дії. Після ваготомії базальний рівень гастрину в сироватці крові зростає [51]. При збільшенні кількості парієтальних клітин, підвищеній їх чутливості до вагальної чи гормональної стимуляції, при активації тонусу блукаючого нерва, підвищеній концентрації гістаміну і гастрину в крові та при послабленні механізмів інгібіції соляної кислоти виникає надлишкова активність кислото-пептичного фактора. Кількість парієтальних клітин може зростати внаслідок впливу гастрину і гістаміну [1; 38], оскільки гастрин трофічно впливає на парієтальні клітини слизової оболонки шлунка, а гістамін активізує гістамін-2 рецептори парієтальних клітин, стимулюючи продукцію соляної кислоти [43].

При загостренні виразки шлунка надлишок гастрину є захисно-адаптативною реакцією, оскільки він стимулює регенерацію та сприяє покращанню репараційних процесів і загоєнню дефекту [26]. При дуоденогастральному рефлюксі закид жовчі може стимулювати виділення гастрину, збільшуючи кількість гастринопродукуючих клітин у ділянці атрума. При рефлюкс-гастриті вміст базального гастрину в сироватці крові зростає удвічі та більше [24]. При загострені хронічного біліарного панкреатиту активність процесів апоптозу епітеліоцитів шлунка знаходиться в зворотній залежності від кількості гастрин-секретуючих клітин слизової оболонки шлунка. Секреція гастрину також підвищується при стресі (посилюється симпатична стимуляція шлунка), при високому рівні глюкокортикоїдів у крові або при прийомі екзогенних глюкокортикоїдів та інгібіторів біосинтезу простагландинів. Це пояснює появу «стресових», стероїдних, нестероїдних виразок шлунка та гастритів. У хворих після гастректомії та при гіпотиреозі рівень гастрину в крові знижується.

Багато авторів вивчали рівень гастрину і пепсиногену-1 у хворих на рак шлунка, у яких установлена їх зміна на 60 %, та у 60 % хворих серед групи ризику [39]. Гастрин бере участь у канцерогенезі [50], де він є промотором росту раку шлунка. Однією з причин розвитку новоутворень слизової оболонки товстої кишки є наявність тривалої гіпергастринемії, яка зумовлюється гіпоацидністю шлункового соку або ахілією, є наслідком тривалого прийому блокаторів протонної помпи при лікуванні гастроезофагального рефлюкса та при синдромі Золлінгера — Еллісона [9; 41; 42; 44]. Тому до групи ризику розвитку раку шлунка належать люди з гіпоацидністю шлункового соку та з ахілією, у яких атрофічні й неопластичні зміни в слизовій оболонці шлунка зумовлені трофічною дією гастрину. Розвитку ракової пухлини сприяє як високий, так і низький рівень гастрину. Експериментально доведено, що недостатня кількість гастрину може бути також причиною розвитку раку шлунка. При локалізації пухлини в тілі шлунка встановлена гіпергастринемія, а при локалізації в пілоричній ділянці — гіпогастринемія. У хворих на рак шлунка змінюється концентрація гастрину в сироватці крові, що залежить від клініко-морфологічних особливостей пухлини [23].

При хронічному запаленні товстої кишки можуть виникати поліпи [20]. Переважання в раціоні висококалорійних продуктів знижує моторну активність товстої кишки, а жовчні кислоти, які в процесі травлення перетворюються на канцерогенні речовини, мають тривалішій контакт зі слизовою оболонкою товстої кишки. За таких умов інтенсивність репарації епітеліальних клітин слизової оболонки, які оновлюються кожні 4–6 днів, не завжди може протистояти дії канцерогенів [31]. У періоді ембріонального розвитку може бути надлишок зародкового матеріалу, який внаслідок запального процесу трансформується в новоутворення (зокрема в поліпи) [20].

Гіпергастринемія призводить до зростання активності ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), підвищення вмісту нітрогену оксиду азоту [12; 35; 49], зменшення активності процесів перекисного окиснення ліпідів і підвищення активності супероксиддисмутази і каталази [12]. Гіпергастринемія активує процеси проліферації епітеліоцитів товстої кишки та є одним із чинників розвитку поліпів і раку товстої кишки [6; 30], вона може брати

участь у міграції клітин, тобто відігравати роль у процесі оновлення та загоєння ушкоджень. Гастрин здатний посилювати інвазивність злоякісних пухлин та їх метастазування [16; 20]. Поліпи є доброякісними пухлинами залозової структури, які частіше розвиваються на фоні гастриту (хронічного), що є запаленням слизової оболонки шлунка. Була показана здатність гастрину викликати перероджения поліпів на аденоми, які можуть переходити в злоякісні утворення, що привертає увагу лікарів і вчених [16].

Таким чином, наведений огляд літератури свідчить про прямий зв'язок між кислотністю шлункового соку та морфологічними змінами в слизовій оболонці шлунка і товстого кишечнику, які зумовлені гіпергастринемією [2]. Тому діагностика і лікування поліпів шлунка залишаються однією з актуальних проблем захворювань травного каналу в сучасній хірургії. З'ясування взаємозв'язку між наявністю поліпів у травному тракті та підвищеним рівнем гастрину в крові, а також причин гіпергастринемії у таких пацієнтів дозволять розробити ефективні методи профілактики рецидиву поліпів та їх перероджения.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Агаджанян Н. А.* Нормальная физиология / Н. А. Агаджанян. – М. : Мед. информ. агентство, 2007. – 520 с.

2. *Боброва В. І.* Антисекреторні і пробіотичні паралелі при лікуванні дітей з хронічним гастродуоденітом (Материалы конференции) / В. І. Боброва, С. С. Вороніна, Т. В. Рубан // Перинатология и педиатрия. – 2010. – № 1 (41). – С. 148–151.

3. *Бабкин Б. П.* Секреторный механизм пищеварительных желез / Б. П. Бабкин ; пер. с англ. Е. А. Пузыревой. – Л. : Медгиз, 1960. – 758 с.

4. *Баженов Л. Г.* Регрессия злокачественных опухолей с помощью микроорганизмов и перспективы использования этого феномена в медицинской практике / Л. Г. Баженов, Т. Л. Баженова // Новые технологии в медицине. – СПб., 2005. – С. 111.

5. *Гайтон А. К.* Медицинская физиология / А. К. Гайтон ; пер. с англ. В. И. Кобрина. – М. : Логосфера, 2008. – 296 с.

6. *Действие* мультипробиотика «Симбитер ацидофильный» на процессы липопероксидации в слизистой оболочке желудка крыс при длительной гипохлоргидрии / Е. А. Дворщенко, С. А. Сение, Т. В. Бородина, Л. И. Остапченко // Биология будущего: традиции и инновации : материалы Всероссийской конференции молодых ученых. Екатеринбург, 2010 г. – Екатеринбург, 2010. – С. 140–141.

7. *Денисов М. Ю.* Клинические и морфофункциональные аспекты патологии органов пищеварения у детей с аллергодерматозами : автореф. дис. … д-ра мед. наук : спец. 14.00.09 — Педиатрия / М. Ю. Денисов ; Томск. мед. ин-т. – Томск, 2000. – 35 с.

8. *Скрининг* предраковых состояний и рака толстой кишки : метод. рекомендации / М. П. Захараш. – К. : Медицина, 2006. – 23 с.

9. *Ивашкин В. Т.* Эффективность нового ингибитора протонной помпы при лечении гастроэзофагальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов, Н. Ю. Ивашкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 5. – С. 47–49.

10. *Иммуноферментный* анализ на пепсиноген-L, гастрин-17 и антитела к Helicobacter pylori в неинвазивной диагностике атрофического гастрита / П. Сипонен, Э. Форсблюм, О. Суованейми, М. Харконен // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – № 3. – С. 46–51.

11. *Ивашкин В. Т.* Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин // Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 78–84.

12. *Кімакович В. Й.* Зміни вмісту нітрогену оксиду, активності NO-синтаз та процесів ліпопероксидації за умов блокування ССК-1/2 рецепторів та ЦОГ-2 у слизовій оболонці товстої кишки щурів при гіпергастринемії / В. Й. Кімакович, П. О. Скляров // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – № 4. – С. 13–17.

13. *Особенности* изменений интрагастрального pH и продукции гастрина в ответ на стандартный завтрак у практически здоровых людей разного возраста / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, С. С. Наскалова, Ю. В. Гавалко // Проблемы старения и долголетия. – 2010. – № 1. – С. 3–14.

14. *Коркушко О. В.* Трансформація шлункової секреції під час фізіологічного старіння людини: секреція, стимульована гістаміном та пентагастрином / О. В. Коркушко, Д. М. Якименко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3. – С. 34–39.

15. *Корсунский А. А.* Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А. А. Корсунский. – М. : Медпрактика, 2002. – 168 с.

16. *Крылов Н. Н.* К методике оценки результатов операций на желудке / Н. Н. Крылов, М. И. Кузин // Хирургия, 2000. – № 2. – С. 17–20.

17. *Макаренко Е. В.* Динамика уровня сывороточного гастрина-17 у больных дуоденальными язвами после проведения эрадикации Helicobacter pylori / Е. В. Макаренко // Вестник ВГМУ. – 2004. – № 3 (3). – С. 36–39.

18. *Неэндоскопическая* диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрина-17 и пепсиногена-1 в сыворотке / Х. Ваанен, М. Ваухонен, Т. Хелске [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 4. – С. 26–32.

19. *Передопухолевые* изменения слизистой оболочки желудка: морфологические аспекты изучения биопсийного материала / Д. С. Мельниченко, Г. В. Белова, Д. В. Сазонов, А. А. Будзинский // Клиническая эндоскопия. – 2008. – № 3. – С. 38–45.

20. *Пойда О. І.* Поліпи та поліпоз товстої кишки / О. І. Пойда // Здоров'я України. – 2009. – № 12. – С. 60–61.

21. *Роккас Ф.* Инфекция Helicobacter pylori как фактор риска рака желудка: современные доказательства / Ф. Роккас // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 3. – С. 66–70.

22. *Рысс Е. С.* Фармакотерапия язвенной болезни / Е. С. Рысс, Э. Э. Звартау. – СПб. : Невский диалект ; М. : Бином, 1998. – 253 с.

23. *Содержание* гастрина в сыворотке крови больных с различными формами рака желудка / Ю. М. Степанов, Е. Н. Кушлинский, И. И. Гриценко, М. Б. Щербинина // Онкология. – 2000. – № 1/2 (2). – С. 43–46.

24. *Степанов Ю. М.* Гастрин у сироватці крові хворих на хронічний рефлюкс-гастрит / Ю. М. Степанов, О. П. Самотуга // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5. – С. 47–51.

25. *Томаш О. В.* Приоритеты антисекреторной терапии: насколько они однозначны / О. В. Томаш // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 53–58.

26. *Уголев А. М.* Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных

блоков / А. М. Уголев, О. С. Радбиль. – М. : Наука, 1995. – 283 с.

27. *Шмидт Р. Ф.* Физиология человека / Р. Ф. Шмидт, Г. Тевса. – Т. 4. – М. : Мир, 1986. – 312 с.

28. *Цитотопографія* лектинових рецепторів слизової оболонки товстої кишки при дії «Омезу» і мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» концентрований та «Апібакт» / О. М. Радчук, Т. В. Берегова, А. М. Ященко, В. К. Рибальченко // Морфологія. – 2009. – № 3 (4). – С. 71–78.

29. *Цирюк О. І.* Шляхи корекції негативного впливу тривалої гіпергастринемії на секрецію соляної кислоти в шлунку / О. І. Цирюк // Фізіологічний журнал. – 2011. – № 57 (1). – С. 66–71.

30. *Baldwin G. S.* Gastrin, gastrin receptors and colorectal carcinoma / G. S. Baldwin, A. Shulkes // Gut. – 1998. – N 42 (4). – P. 581–584.

31. *Bond J. H.* Colon polyps and cancer / J. H. Bond // Endoscopy. – 2003. – N 35. – P. 27–35.

32. *Burkitt M. D.* Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors / M. D. Burkitt, A. Varro, D. M. Pritchard // World J. Gastroenterol. – 2009. – N 15 (1). – P. 1–16.

33. *Canani R. B.* Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents a systematic review / R. B. Canani // Angel HIV Med. – 2007. – Vol. 8 (6). – P. 335–345.

34. *Dockray G. J.* Clinical endocrinology and metabolism / G. J. Dockray // Gastrin Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 18 (4). – P. 555–568.

35. *Dockray G.* Gastrin: old hormone, new functions / G. Dockray, R. Dimaline, A. Varro // Pflugers Arch. Eur. J. Physiology. – 2005. – Vol. 449. – P. 344–355.

36. *Task J.* Functional Gastroduodenal Disorders / J. Task, N. J. Talley, M. Cammilleri // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1466–1479.

37. *Selway S. A.* Potential hazards of longterm acid supression / S. A. Selway // Scand. J. Gastroenterology. – 1990. – Vol. 178. – P. 85–92.

38. *Isenberg J.* Pathogenesis of peptic ulcer / J. Isenberg, Ch. T. Richardson, J. S. Fordtran // Gastrointenstinal disease ; ed. by M. H. Sleisinger, J. S. Fordtran. – Philadelphia : W. B. Saunders, 1978. – P. 792–806.

39. *Hallisey M. T.* Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions / M. T. Hallisey, J. A. Dunn, J. W. Fielding // Scand J. Gastroenterology, Hepatology. – 1996. – Vol. 8. – P. 153–156.

40. *Hamer H. M.* Review article: the role of butyrate on colonic function / H. M. Hamer, D. Jonkers, K. Venema [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27 (2). – P. 104–119.

41. *Hirschowitz B. I.* Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis and management / B. I. Hirschowitz // Am. J. Gastroenterology. – 1997. – Vol. 92 (3). – P. 44–48.

42. *Jajatilaka S.* Clostridium difficile infection in an urban medical center: five-year analysis of infec-tion rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors / S. Jajatilaka, R. Shakov, R. Eddi // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2007. – Vol. 37. – P. 241–247.

43. *Kalaitzakis E.* A review of esomeprazole in the treatment of gastro-esofageal reflux disease (GERD) / E. Kalaitzakis. – 2007. – Vol. 3 (4). – P. 653–663.

44. *Leach J. D.* Evolutionary perspective on dietary intake of fibre and colorectal cancer / J. D. Leach // Europ. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 61. – P. 140–142.

45. *Marotta F.* Relationship between gastrin cell number, serum, antral mucosa and luminal gastrin concentration and gastric aciditi in antral atrophic gastritis / F. Marotta, K. Hayakawa, Y. Mikami // Gut. – 1990. – Vol. 31. – P. 279–281.

46. *McColl K. E. L.* The role of gastrin in ulcer pathogenesis / K. E. L. McColl, D. Gillen, E. El-Omar // Bailleres Clinical Gastroenterology. – 2000. – Vol. 14 (1). – P. 13–26.

47. *Naylor G.* The role of bacterial overgrowth in the stomach as additional risk factor for gastritis. In Helicobacter pylori. Basic mechanisms to Clinical Cure / G. Naylor, A. Axon ; ed. by R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. – Kluwer Academic Publishers, Dorddrecht, Boston, London, 2002. – P. 185–194.

48. *Zavros Y.* Hypegastrinemia in respons to gastrig inflammation supresses somatostatin / Y. Zavros, G. Reider, A. Feguson // Am. J. Phisiol. Gastrointest. Liver Phisiol. – 2002. – Vol. 282. – P. 175–183.

49. *Ziebarth D.* N-Nitrosation of medicinal drugs catalysed by bacteria from human saliva and gastro-intestinal tract, including Helicobacter pylori / D. Ziebarth, B. Spiegelhalder, H. Barsch // Carcinogenesis. – 1977. – Vol. 18. – P. 383–389.

50. *Watson S. A.* Gastrin antagonists in the treatment of gastric cancer / S. A. Watson, R. J. Steel // Anticancer Drugs. – 1993. – Vol. 4. – P. 599–604.

51. *Watson S. A.* Gastrin — active participant or bystander in gastric carcinogenesis / S. A. Watson, A. M. Grabowska, M. El-Zaatari, A. Takhar // Nature Rev. – 2006. – Vol. 6. – P. 936–946.

52. *Vakevainen S.* Acetaldehyde production and other ADH-related characteristics of aerobic bacteria isolated from hypochloric human stomach / S. Vakevainen, J. Tillonen, M. Blom // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2001. – Vol. 25. – P. 421–426.

REFERENCES

1. Agadzhanian N.A. Normal physiology. Med. inform. agency, Moscow, 2007. 520 p.

2. Bobrova V.I., Voronina S.S., Ruban T.V. Antisecretory and probiotic parallels the treatment of children with chronic gastroduodenitis (Materials of conference). *Perinatology and pediatrics* 2010; 1 (41): 148-151.

3. Babkin B.P. Secretory mechanism of the digestive glands. Transl. from English. Puzyreva E.A. Medgiz, Leningrad, 1960. 758 p.

4. Bazhenov L.G., Bazhenova T.L. Regression of malignant tumors using microorganisms and perspectives of this phenomenon in medical practice. *New technologies in medicine*. St. Petersburg, 2005, p. 111.

5. Gayton A.K. Medical Physiology. Translation from English Kobrin V.I. Moscow, Logosphere, 2008. 296 p.

6. Dvorshchenko E.A., Senie S.A., Borodina T.V., Ostapchenko L.I. The action of multiprobiotic “Symbiter acidophilic” on the process of lipid peroxidation in the gastric mucosa of rats during prolonged hypochlorhydria. Biology Future: Tradition and Innovation: Proceedings of the All-Russian Conference of Young Scientists, (Ekaterinburg, 2010 p.). Ekaterinburg, 2010. P. 140-141.

7. Denisov M.Yu. Clinical and morphological and functional aspects of gastrointestinal pathology in children with allergic dermatoses: Author. dis ... dr. med. sciences: special. 14.00.09. Pediatrics. Tomsk. Tomsk. med. Inst. 2000. 35 p.

8. Zakharash M.P. Screening of precancerous lesions and cancer of the colon: guidelines. Kiev, Medicine, 2006. 23 p.

9. Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Y. Effectiveness of a new proton pump inhibitor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskyi zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2000; 5: 47-49.

10. Siponen P., Forsblyum E., Suovaneymi O., Harkonen M. Enzyme immunoassay for pepsinogen-L, gastrin-17 and Helicobacter pylori antibodies in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. *Rossiyskyi zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2002; 3: 46-51.

11. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Perspectives of proton pump blockers

usage in gastroenterology. *Bolezni organov pischchevarenia* 2001; 3 (1): 78-84.

12. Kimakovych V.I., Sklyarov P.A. Changes in the content of nitrogen oxide, NO-synthase activity and lipid peroxidation processes under conditions of blocking CCK-1/2 receptor and COX-2 in colon mucosa of rats with hypergastrinemia. *Experimentalna ta klinichna fiziologia* 2009; 4: 13-17.

13. Korkushko O.V., Shatilo V.B., Naskalova S.S., Gavalko Yu.B. Features changes of Intragastric pH and production of gastrin in response to a standard meal in healthy subjects of different age. *Problemy stareniya i dolgoletiya* 2010; 1: 3-14.

14. Korkushko O.B., Yakymenko D.M. The transformation of gastric secretion during physiological aging: secretion stimulated by histamine and pentagastrin. *Suchasna gastroenterologiya* 2009; 3: 34-39.

15. Korsunskyy A.A. Helicobacteriosis of organs and diseases of the digestive system in children. Moscow, Medpraktika, 2002. 168 p.

16. Krylov N.N., Kizin M.I. On the methods of evaluation of operations on the stomach. *Khirurgia* 2000; 2: 17-20.

17. Makarenko E.V. Dynamics of serum gastrin-17 in patients with duodenal ulcers after eradication of Helicobacter pylori. *Vestnik VSMU* 2004; 3 (3): 36-39.

18. Vaananen H., Vaukhonen M., Helske T. et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis on the basis of blood analysis: correlation between histology and gastric levels of gastrin-17 and pepsinogen-1 serum. *Rossiyskyi Zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2003; 4: 26-32.

19. Melnichenko D.S., Belova G.V., Sazonov D.V., Budzinsky A.A. Precancerous changes of the gastric mucosa: morphological aspects of the study of biopsy material. *Klinicheskaya endoscopiya* 2008; 3: 38-45.

20. Poyda O.I. Polyps and polyposis of the colon. *Zdorovya Ukrainy* 2009; 12: 60-61.

21. Rokas F. Helicobacter pylori infection as a risk factor for gastric cancer: current evidence. *Rossiyskyi zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2002; 3: 66-70.

22. Ryss E.S., Zvartau E.E. Pharmacotherapy of peptic ulcer. St. Petersburg: Nevsky dialekt, Moscow, Binom, 1998. 253 p.

23. Stepanov Yu.M., Kushlinsky E.N., Gritsenko I.I., Shcherbinina M.B. Gastrin content in the serum of patients with various cancers of the stomach. *Onkologia* 2000; 1/2 (2): 43-46.

24. Stepanov Yu.M., Samotuga O.P. Gastrin in blood serum of patients suffering from reflux gastritis. *Suchasna gastroenterologiya* 2009; 5: 47-51.

25. Tomash O. B. Priorities antisecretory therapy: how they are unique. *Suchasna gastroenterologiya* 2008; 2: 53-58.

26. Ugolev A.M., Radbil O.S. Hormones of the digestive system: physiology, pathology, theory of functional blocks. Science, Moscow, 1995. 283 p.

27. Schmidt R.F., Tevsa G. Human Physiology. Schmidt, 1986. T. 4. Moscow, Mir, 312 p.

28. Radchuk O.M., Beregova T.V., Yashchenko A.M., Ribalchenko V.K. Cytotopography pectin receptors of the mucous membrane of the colon by the action of "Omega" and multiprobiotics "Symbiter acidophilic" concentrated and "Apibact". *Morfologia* 2009; 3 (4): 71-78.

29. Tsyryuk O.I. Ways of correcting the negative impact of long-term hypergastrinemia on the secretion of hydrochloric acid in the stomach. *Fiziologicheskiy Zhurnal* 2011; 57 (1): 66-71.

30. Baldwin G.S., Shulkes A. Gastrin, gastrin receptors and colorectal carcinoma. *Gut* 1998; 42 (4): 581-584.

31. Bond J.H. Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 2003; 35: 27-35.

32. Burkitt M.D., Varro A., Pritchard D.M. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J. Gastroenterology* 2009; 15 (1): 1-16.

33. Canani R.B. Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents a systematic review. *Angel HIV Med* 2007; 8 (6): 335-345.

34. Dockray G.J. Clinical endocrinology and metabolism. *Gastrin Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 18 (4): 555-568.

35. Dockray G., Dimaline R., Varro A. Gastrin: old hormone, new functions. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiology* 2005; 449: 344-355.

36. Task J., Talley N.J., Cammilleri M. Functional Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479.

37. Selway S.A. Potential hazards of longterm acid supression. *Scand. J. Gastroenterology* 1990; 178: 85-92.

38. Isenberg J., Richardson Ch.T., Fortran J.S. Pathogenesis of peptic ulcer. *Gastrointenstinal disease* ed. by Sleisinger M.H., Fordtran J.S. Philadelphia, W.B. Saunders, 1978: 792-806.

39. Hallisey M.T., Dunn J.A., Fielding J.W. Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions. *Scand J. Gastroenterology, Hepatology* 1996; 8: 153-156.

40. Hamer H.M., Jonkers D., Venema K. et al. Review article : the role of butyrate on colonic function. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2008; 27 (2): 104-119.

41. Hirschowitz B.I. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Am. J. Gastroenterology* 1997; 92 (3): 44-48.

42. Jajatilaka S., Shakov R., Eddi R. Clostridium difficile infection in an urban medical center: five-year analysis of infection rates among adult admissions and association with the use of proton pump inhibitors. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2007; 37: 241-247.

43. Kalaitzakis E. A review of esomeprazole in the treatment of gastroesofageal reflux disease (GERD). 2007; 3 (4): 653-663.

44. Leach J.D. Evolutionary perspective on dietary intake of fibre and colorectal cancer. *Europ. J. Clin. Nutr* 2007; 61: 140-142.

45. Marotta F., Hayakawa K., Mikami Y. Relationship between gastrin cell number, serum, antral mucosa and luminal gastrin concentration and gastric acidity in antral atrophic gastritis. *Gut* 1990; 31: 279-281.

46. McColl K.E.L., Gillen D., El-Omar E. The role of gastrin in ulcer pathogenesis. *Bailleres Clinical Gastroenterology* 2000; 14 (1): 13-26.

47. Naylor G., Axon A. The role of bacterial overgrowth in the stomach as additional risk factor for gastritis. In Helicobacter pylori. Basic mechanisms to Clinical Cure. Hunt R.H., Tytgat G.N.J. (eds). Kluwer Academic Publishers, Dorddrecht, Boston, London, 2002. P. 185-194.

48. Zavros Y., Reider G., Feguson A. Hypegastrinemia in respons to gastrig inflammation supresses somatostatin. *Am. J. Phisiol. Gastrointest. Liver Phisiolology* 2002; 282: 175-183.

49. Ziebarth D., Spiegelhalder B., Barsch H. N-Nitrosation of medicinal drugs catalysed by bacteria from human saliva and gastrointestinal tract, including Helicobacter pylori. *Carcinogenesis* 1977; 18: 383-389.

50. Watson S.A., Steel R.J. Gastrin antagonists in the treatment of gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1993; 4: 599-604.

51. Watson S.A., Grabowska A.M., El-Zaatari M., Takhar A. Gastrin — active participant or bystander in gastric carcinogenesis. *Nature Rev* 2006; 6: 936-946.

52. Vakevainen S., Tillonen J., Blom M. Acetaldehyde production and other ADH-related characteristics of aerobic bacteria isolated from hypochloric human stomach. *Alcohol. Clin. Exp. Res* 2001; 25: 421-426.

Надійшла 24.06.2014