

УДК 616.33-002.44-092:577.164.18

*Е.Ф. Барінов, П.Г. Кондратенко, О.М. Сулаєва, Є.Є. Раденко***РОЛЬ АЦЕТИЛХОЛІНУ У ПАТОГЕНЕЗІ ВИРАЗОК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ – ПРИЧИНА ПІДВИЩЕНОЇ КИСЛОТОПРОДУКЦІЇ ЧИ ОСНОВА РЕАЛІЗАЦІЇ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСТОСУВАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ?***Донецький національний медичний університет ім. М.Горького*

В роботі проведено аналіз ефектів ацетилхоліну та сенсу гіперактивності вагусу за умов патології гастродуоденальної зони, зокрема – виразкової хвороби. Автори обговорюють механізми рефлекторного контролю структурно-функціонального стану шлунку та дванадцятипалої кишки з боку блукаючого нерву, роль ацетилхоліну в регуляції кислотопродукції, регуляції мікроциркуляції, слизеутворення, підтриманні гастроінтестинального бар'єру, регуляції імунологічного гомеостазу гастродуоденальної зони. В роботі постулюється, що порушення реалізації ефектів ацетилхоліну, в тому числі на фоні антисекреторної терапії, веде до дискоординації локальної та системної нейрогуморальної регуляції шлункової секреції і систем цитопротекції, порушення міжклітинних кооперацій, механізмів регуляції запалення і кінетики клітин слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: ацетилхолін, слизова оболонка, шлунок, дванадцятипала кишка, компенсаторно-приспосувальні реакції.

Багаторічні дослідження патогенезу виразкової хвороби, як одної з найпоширеніших медико-соціальних проблем сучасної медицини, дозволили визначити спектр екзогенних і ендogenous факторів агресії, широке коло саногенетичних та компенсаторно-приспосувальних механізмів захисту, структурні та молекулярні механізми підтримання гастроінтестинального бар'єру, молекулярну біологію стовбурових клітин покривного епітелію та ін. [1, 16, 19]. Завдяки багатьом масштабним дослідженням було визначено певні аспекти щодо регуляції структурно-функціонального стану гастродуоденальної зони (ГДЗ), яка контролюється нейральною ланкою; специфічними гастроінтестинальними регуляторними пептидами; а також локальними чинниками – цитокінами, факторами росту, оксидом азоту та ін. [14, 28]. Ці пептиди синтезуються різними клітинами слизової оболонки і нейронами інтрамуральних гангліїв. Внаслідок сумарності, потенціювання і модуляції їх ефектів досягається запас надійності гастродуоденальної системи саморегуляції, синхронність, послідовність, інтеграція і самоконтроль діяльності органів травлення. Крім внутрішніх взаємозв'язків у ГДЗ існує ієрархія механізмів управління, завдяки яким при порушенні роботи місцевої системи саморегуляції автоматично включаються більш високі рівні управління і контролю, що мобілізують нейроендокринні механізми корекції [2, 8,

17, 26]. В першу чергу активуються центри регуляції вегетативної нервової системи (ВНС). Причому провідним елементом контролю та корекції структурно-функціонального стану ГДЗ вважається парасимпатичний відділ ВНС, який має аферентну, центральне та еферентне представництво щодо контролю ГДЗ [15]. Добре відомо, що провідним нейромедіатором парасимпатичного контролю ГДЗ є ацетилхолін. Не менш популярними є факти стосовно ролі даного нейромедіатора в стимуляції секреторної активності шлунка, що були продемонстровані ще в роботах І.П. Павлова, удостоєних Нобелівської премії. Подальші дослідження J.S. Edkins і Н. Трасу призвели до відкриття гастрину та розробки концепції гуморальної регуляції секреторної функції шлунка, що у 1920 р. була доповнена дослідженнями L. Popielsky, який описав участь гістаміну в стимуляції шлункової секреції [4, 16, 22]. Подальші роботи Uvnas і Olbe дозволили довести роль гістаміну як посередника в реалізації ефектів ацетилхоліну, і визначили розуміння ролі гастрин-гістамінової петлі самостимуляції, що забезпечує подвійний механізм активації продукції соляної кислоти у шлунку (див. рис.).

В стимуляції продукції соляної кислоти провідну роль відіграють три ключові стимулятори – ацетилхолін (через M_3 -рецептори), гастрин (через $CCK2$ -рецептори) і гістаміну за участю H_2 -рецепторів. Активація цих рецеп-

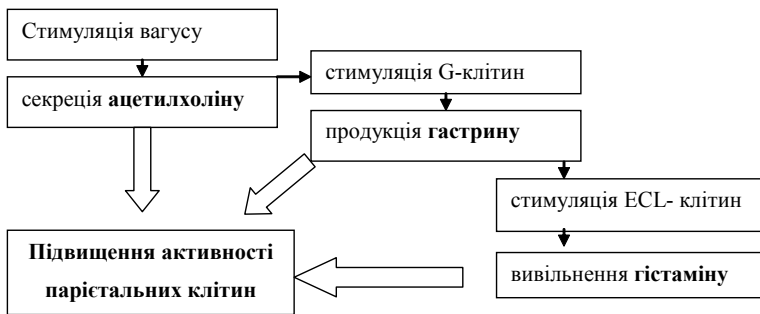


Рис. Трирівнева система активації парієтальних клітин за умов стимуляції вагусу

торів веде до стимуляції аденілатциклази (гістамін) і Ca^{2+} -сигналізації (АХ, гастрин), наслідком чого є активація протеїнкіназ А і С, що фосфорилує та активує H^+, K^+ -АТФазу парієтальних клітин, а також підвищує експресію даного насосу [4, 15].

При цьому ініціюючим та ієрархічно провідним фактором є вагус та його медіатор АХ. З моменту визначення цього факту виникає постулат, що гіперактивність блукаючого нерва є основною причиною шлункової гіперпродукції кислоти і розвитку виразкової хвороби та її ускладнень, зокрема, виразкових кровотеч [22]. Цей висновок було покладено в основу розробки стратегії фармакологічної корекції захворювань гастродуоденальної зони, асоційованих з підвищеним рівнем продукції соляної кислоти, та впровадження в клінічну практику анисекреторної терапії, що включає блокатори рецепторів до ацетилхоліну й гістаміну та інгібіторів протонної помпи [1, 9]. Але незважаючи на розширення спектру антисекреторних препаратів та розробку універсальних схем лікування виразкової хвороби, розповсюдженість цієї патології не зменшилась і навіть зростає. Більш того, дослідження ряду авторів свідчить про зміни перебігу та тенденцію до погіршення ситуації з ускладненнями уражень ГДЗ тощо. Це змушує більш ретельно проаналізувати постулат щодо ролі гіперактивності вагусу у патогенезі захворювань ГДЗ, повернувшись до фізіологічних ефектів його провідного нейромедіатора – ацетилхоліну.

Отже метою даного огляду став аналіз ефектів АХ та сенсу гіперактивності вагусу за умов патології ГДЗ, зокрема – виразкової хвороби.

Клінічні дослідження щодо ролі вегетатив-

ної нервової системи показали, що у 43% пацієнтів з пептичними виразками шлунка та дванадцятипалої кишки превалює підвищення тону блукаючого нерва (ваготонія), у 40% спостережуваних хворих зафіксовано ейтонію, і лише в 17% випадків – мала місце симпатикотонія. Здавалося б ці факти є доказами щодо ролі гіперактивності вагусу в ульцерогенезі [4, 10]. Проте виконання ваготомії не завжди має позитивний результат і в

багатьох випадках веде до рецидиву і розвитку виразкових ускладнень. Враховуючи нейро-рефлекторний принцип регуляції не тільки моторики та кислотопродукції, але й гастроінтестинального бар'єру в ГДЗ, отримані дані є закономірними. Останнє не завжди враховується клініцистами і потребує окремого аналізу ролі АХ в регуляції різних аспектів підтримання структурного гомеостазу ГДЗ та розвитку дизрегуляторного синдрому за умов виразкової хвороби. До таких відносяться всі структурні елементи, що залучені до патоморфозу стінки ГДЗ за умов ульцерогенезу:

1. покривний епітелій слизової оболонки ГДЗ, що є джерелом слизово-бікарбонатного бар'єру (СББ), та швидко регенерує за рахунок стовбурових клітин;
2. сполучна тканина власної пластинки, в якій розгортається запальний процес, й розташовані тут резидентні клітини: фібробласти-міофібробласти, макрофаги, тучні клітини;
3. екзокриноцити шлункових залоз, серед яких провідна роль у продукції агресивних чинників відводиться парієтальним клітинам;
4. система локальної регуляції, утворена клітинами ДЕС, які продукують паракринні та аутокринні регулятори секреторної та моторної функції ГДЗ та стану СББ;
5. лейкоцити гострої фази запалення (нейтрофіли, еозинофіли), лімфоцити та плазмоцити (що формують МАЛТ), які є джерелом численних цитокінів і факторів росту;
6. мікроциркуляторне русло та його ендотеліальні клітини, що залучені у трофіку, рекрутування лейкоцитів та регуляцію запального процесу;
7. іннерваційний апарат ГДЗ, що вважається основним фактором підтримання

структурного гомеостазу ГДЗ та гастроінтестинального бар'єру в цілому.

Про роль останнього свідчить той факт, що порушення аферентів і еферентів вагусу негативно впливає на загоєння виразок, індукованих інфікуванням *H. pylori*, або аплікацією не стероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), етанолу чи ін., що потребує ретельного обговорення системи мозок-ШКТ в механізмах ульцерогенезу [15, 16, 21].

Структурні основи нейрорефлекторної регуляції гдз та способи їх дослідження

Парасимпатична іннервація органів шлунково-кишкового тракту представлена:

1) чутливими нервовими закінченнями різної модальності – хемо-, механо- і ноцицепторами [13, 19];

2) центральною ланкою – нейронами стовбурових структур мозку, які встановлюють зв'язки з різними відділами гіпоталамуса і корою великих півкуль, забезпечуючи інтеграцію механізмів контролю метаболізму, водно-сольового обміну, травлення та гемодинаміки [4, 15, 30],

3) моторною ланкою – еферентними закінченнями вагусу, які пов'язані з нейронами інтрамуральних гангліїв підслизової і м'язової оболонки, гладкими міоцитами і залозами слизової оболонки [16, 30].

Зрозуміло, що дослідження ролі кожної з цих ланок можливе лише в експерименті. З цією метою використовують певні моделі, включаючи капсаїцинову деаферентацію [19], ваготомію, внутрішньоцеребральне введення препаратів [25], та дослідження експресії генів ранньої відповіді у нейронах [30], що формують систему ШКТ-мозок-ШКТ. Їх використання дозволило встановити низку цікавих фактів щодо компенсаторно-приспосувальної ролі вагусу та його елементів в ГДЗ. Так, наприклад, використання капсаїцину в низьких дозах, що стимулюють аферентні нерви, веде до посилення кровотоку в СО, проте у високих дозах капсаїцин викликає альтерацію нервових закінчень, блокуючи включення рефлексів [19]. Використання капсаїцину при експериментальних виразках продемонструвало в гостру фазу зростання в краях дефекту експресії мРНК прозапальних цитокінів (IL-1 β і TNF- α) [23]. Надалі наслідком капсаїцинової деаферентації було зниження проліферації клітин покриттєвого епітелію, пригнічен-

ня ангиогенезу й порушення мікроциркуляції. Не менш важливим результатом дії капсаїцину було зниження експресії в слизовій оболонці TGF α , що стимулює проліферацію й міграцію міофібробластів, та посилює секреторну активність фібробластів [20]. По суті, отримані дані свідчать про роль аферентів вагусу в реалізації адаптаційних та саногенетичних процесів в СО шлунку та дванадцятипалої кишки, хоча інтерпретація цих фактів досить складна з огляду на велику кількість структурних та молекулярних учасників описаних процесів. Проте саме з активації аферентів слизової оболонки ГДЗ починається включення локальних (інтрамуральних) та ваго-вагальних (або екстрамуральних) рефлексів [27].

Більша частина аферентних нервових волокон ГДЗ представлена дендритами чутливих нейронів блукаючого нерва і клітин інтрамуральних гангліїв. За модальністю нервові закінчення розділені на два ключових типи – механорецептори і хеморецептори. Ряд авторів виділяє також ноцицептори, асоційовані з судинною стінкою [15]. Ключовим місцем розташування механорецепторів є м'язова оболонка шлунку та дванадцятипалої кишки, деякі механорецептори були виявлені у слизовій оболонці. Більш численними в СО є хеморецепторні закінчення вагусу, що широко розгалужуються у власній пластинці слизової оболонки шлунку і навколо крипт кишки, і навіть у ворсинках ДПК, де формують тіні стосунки з мережею субепітеліальних міофібробластів (МФБ) [22, 29]. У зв'язку з цими морфологічними знахідками, було висунуто припущення, що мережа МФБ відіграє роль підтримуючих та трофічних елементів у аранжуванні вагусних аферентів у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, подібно інтерстиційним клітинам Кахалія в м'язовій оболонці [20]. Такий тісний зв'язок між нервовими волокнами блукаючого нерва і системою МФБ відкриває нові перспективи вивчення ролі вагусних аферентів в регуляції репаративних процесів, і навпаки – ролі МФБ у денервації та реіннервації слизової оболонки ГДЗ при виразковій хворобі.

За фізіологічних умов найбільш важливим і потужним активатором аферентів *n. vagus* є підвищення концентрації іонів H⁺. Зростання їх концентрації в слизовій оболонці шлунку і стимуляція аферентів відбувається при: а)

пошкодженні слизово-бікарбонатного бар'єру, а також цілісності покривного епітелію, б) альтерації парієтальних клітин, в) порушенні мікроциркуляції та розвитку ішемії [19, 23]. Важливим фактором, що визначає аферентацію, є стан локальної ендокринної системи слизової оболонки ГДЗ [8, 17], гормони якої можуть прямо і опосередковано впливати на чутливі нервові закінчення. Непрямий шлях передбачає зміну під впливом гормонів та факторів росту секреторної активності МФБ, моторики та мікроциркуляції слизової оболонки. Прямий ефект обумовлений просторовою близькістю хеморецепторів і ентерохромоафінних клітин слизової ГДЗ [22]. Прикладом такої модуляції може бути грелін – нещодавно виділений пептидний гормон шлунка, який модулює нейро-вісцеральні зв'язки за рахунок впливу на чутливість аферентів [18].

Грелін впливає локально на структури СО, підвищуючи продукцію соляної кислоти, а також модулює висхідний потік інформації через вагус до ядер стовбура мозку і гіпоталамусу. Рецептори до греліну виявлені на плазмолемі аферентних закінчень вагусу [16]. Поєднана стимуляція механочутливих гастроєзофагальних аферентів і введення греліну дозволили з'ясувати, що прямий ефект греліну полягає в зниженні відповіді аферентів на розтягування. Грелін інгібує активацію чутливих нервових закінчень блукаючого нерва, а пошкодження аферентів вагусу в свою чергу пригнічує апетит-стимулюючий ефект греліну. Отже з одного боку, підвищення продукції греліну формує петлю позитивного зворотного зв'язку в системі мозок-ШКТ, стимулюючи апетит і беручи участь у формуванні харчової поведінки [2, 26], а з іншого – обмежує стимуляцію ваго-вагальних рефлексів, а отже – й вивільнення ацетилхоліну. Протилежні ефекти мають лептин, пептид YY, оксінтомодулін, глюкагоно-подібний пептид і амелін, які продукують ендокринні клітини кишки і підшлункової залози [22].

Окрім індукції рефлекторного контролю і модуляції харчової поведінки, аференти вагусу беруть участь у регуляції локальних систем підтримання гомеостазу та захисту ГДЗ. Підвищення аферентації, зростання тону вагусу та продукції ацетилхоліну спостерігається при запаленні в слизовій оболонці ГДЗ, яке супроводжується посиленою продукцією меді-

аторів, цитокінів і факторів росту [23]. При цьому капсаїцинова деаферентація або вагото-мія підтримують альтерацію слизової оболонки шлунка та ДПК, сприяючи прогресуванню ульцерогенезу. Вимкнення аферентних нервів супроводжується також зниженням адаптаційних реакцій мікроциркуляторного руслу і слизово-бікарбонатного буферу [20, 24]. Цей ефект в першу чергу обумовлений виділенням аферентами кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду (КГЗП) і субстанції P в області артерії, що веде до вазодилатації [21]. Але при цьому не можна випускати з уваги й зростання продукції ацетилхоліну, що веде до активації АТФ-залежних K^+ -каналів, підвищення продукції оксиду азоту і простагландинів [5, 28], а також прямо стимулює посилення потужності слизово-бікарбонатного бар'єру [24]. Додатковим учасником такої захисної реакції в ДПК за умов зниження люмінального рН є включення локальних рефлексів і звільнення серотоніну, що індукує підвищення секреції HCO_3^- [19] та потенціює вивільнення ацетилхоліну з еферентних нервових закінчень.

Безумовно, зміна інтенсивності і характеру аферентної інформації, що надходить по чутливих волокнах вагуса, змінює центральні механізми регуляції ШКТ і баланс між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС. При неадекватній стимуляції в умовах пошкодження та/або запалення аферентні сигнали по чутливих волокнах блукаючого нерва досягають ЦНС, де вони сприймаються як ноцицептивні [23]. Це супроводжується передачею імпульсів по еферентних волокнах вагуса і адренергічними волокнах симпатичних нервів. Вивільнення медіаторів з еферентів вагуса веде до активації M-холінорецепторів, і стимулює моторику шлунково-кишкового тракту, тоді як активація симпатичних волокон її гальмує. Терміналі адренергічних нейронів інгібують активність інтрамуральних холінергічних нейронів, а за допомогою β -адренорецепторів – забезпечується гіперполяризація гладких міоцитів [21].

Важливу роль у визначенні кінцевої відповіді організму на ушкодження СО ГДЗ відіграє принцип гуморального зворотного зв'язку в системі МОЗОК-ШКТ, що забезпечується за допомогою гастро-інтестинальних гормонів – серотоніну, греліну, холецистокініну, VIP та н., що транспортуються через гематоенцефа-

лічний бар'єр циркумвентрікулярних структур [25]. Цікаво, що всі перераховані гормони можуть функціонувати в ЦНС як нейротрансмітери, а також відтворюють гуморальний ефект, потрапляючи у кров. Це визначає важливість зміни системного рівня гастроінтестинальних гормонів та чутливості рецепторів до них, тим більше, що вони залучені до модуляції системної відповіді організму на зміну гомеостазу в ШКТ (апетит, диспепсичні явища, сезонність загострень).

Важливою складовою нейрогуморального зв'язку є також участь вагусу у регуляції метаболізму. Так, в умовах холоду та адаптивного підвищення активності осі гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, відбувається стимуляція центрів вагусу [21]. Цей феномен був виявлений в експериментах. Локальні ін'єкції тиротропін-рилізінг гормону (ТТРГ) в каудальне медулярне ядро шву і дорсальний вагусний комплекс супроводжується активацією вагусу. Така система визначає багатфакторність зв'язків нейральної та гуморальної складової в контролі метаболізму і гістофізіології ШКТ. Однак, крім гуморальної, можлива і цитокинова активація центральних рецепторів вагусу. Як з'ясувалося, нейрони ядер блукаючого нерва мають рецептори до цитокинів, що визначає цитокинову складову регуляції активності вагусу [7]. Визнання цього факту призвело до розробки цитокинової теорії хвороби, яка базується на постулаті, що клінічні прояви хвороби розвиваються на тлі підвищення продукції цитокинів. Головним об'єктом вивчення при патології шлунково-кишкового тракту вважається ІЛ-1 β – цитокин з плейотропним ефектом, який відіграє ключову роль в неспецифічному захисті при пошкодженнях різного генезу [1]. Ініціатор місцевого запалення, ІЛ-1 β регулює імунні та репаративні процеси в СО ШКТ, може змінювати продукцію НСІ. Доведено, що підвищений ризик розвитку виразкової хвороби асоційований з мутацією в промоторній зоні гена ІЛ-1 β -511С/Т [22]. Не менш важливим цитокином першої лінії відповіді на пошкодження є фактор некрозу пухлини (ФНО α). Підвищення рівня ФНО α та ІЛ-1 β відбивається не тільки на статусі імунокомпетентних клітин, але й змінює активність регуляторних систем – зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [23]. Крім центральної дії, запальні стиму-

ли місцево активують аференти вагуса [14]. Подальше поширення сигналу пов'язане з передачею імпульсів у медулярне ядро солітарного тракту, нейроноти якого контактують з нейронами дорсального моторного та подвійного ядра довгастого мозку, що формують прегангліонарні волокна вагусу. Залучення структур ЦНС в регуляцію гострої запальної відповіді (ядра довгастого мозку, гіпоталамус, мигдалина та ін), що отримало назву – запальний рефлекс, – сьогодні розглядається як фізіологічна відповідь, при якій структури нервової системи сприймають наявність запалення і продукцію цитокинів [15]. Важливо відзначити, що аферентні волокна вагусу закінчуються в *area postrema* і ядрі солітарного шляху, активність яких значно зростає при периферичному запаленні [23]. Завдяки розробці цитокинової теорії хвороби, імунну систему наділили здатністю аналізатора, своєрідним «шостим почуттям», що забезпечує детекцію мікробної інвазії (наприклад, *H. pylori*) і продукцію молекул, що доносять цю інформацію в мозок через систему циркумвентрікулярних органів. Крім прямого впливу на гіпоталамус та інші структури древнього мозку, ІЛ-1 β і ендотоксини можуть активувати аференти вагуса, і, в кінцевому підсумку, формують психосоматичний феномен хвороби, що відбивається на апетиті, відчутті слабкості, появі лихоманки. Таким чином, ушкодження та запалення в ГДЗ супроводжується зростанням тону вагусу, як за рахунок подразнення аферентів і включення ваго-вагальних рефлексів, так і внаслідок центральної дії цитокинів та гастроінтестинальних гормонів. Результатом цього є включення протизапального рефлексу, що асоційований з підвищенням активності еферентів та вивільненням ацетилхоліну. Цей постулат потребує окремого розгляду, оскільки дозволяє остаточно з'ясувати сенс та природу ваготонії при захворюваннях ШКТ. Для цього необхідно більш детально проаналізувати ефекти вагусу на структури ПБ та клітинні учасниці запально-репаративного процесу в стінці ГДЗ.

Встановлено, що вагус може впливати на моторну і секреторну активність шлунка та ДПК за допомогою прямих і опосередкованих механізмів. Прямі контакти еферентних волокон вагусу виявлені на: 1) гладких м'язових клітинах, 2) парієтальних клітинах тіла шлунка;

3) G-клітинах пілоричних залоз шлунка та інших ентерохромафінних клітинах. Максимальна щільність еферентних волокон вагусу зафіксована в м'язовій оболонці [13]. Тут описано формування складних синаптичних контактів, як то: 1) закінчення вагусу + гладкий міоцит + еференти нейронів інтрамуральних гангліїв, 2) еференти вагусу + інтерстиційні клітини Кахалія + гладкі міоцити [20, 29]. При цьому посередниками і модуляторами відносин між холінергічними закінченнями можуть бути нейромедіатори нейронів інтрамуральних гангліїв – серотонін, бомбезин, ВІП та ін., а також оксид азоту, простагландини, фактори росту, що виділяються інтерстиційними клітинами чи МФБ [22]. Мабуть, з цим пов'язані різноспрямовані зміни моторики ШКТ при порушеннях вагусного контролю.

Проте епіцентром інтересу клініцистів і патофізіологів є ефекти вагуса в слизовій оболонці, яка є плацдармом пато- і саногенетических процесів, що визначають ульцерогенез або ефективну репарацію при пошкодженні. Гіперактивний вагус вважається головним «винуватцем» підвищення кислотопродукції та посилення альтерації слизової оболонки. Чи так це? Для відповіді на дане питання необхідно проаналізувати механізми впливу АХ на парієтальні клітини власних залоз шлунка. Стимулюючий ефект АХ на парієтальні клітини реалізується через М-рецептори на базолатеральній мембрані. Через Gq білок АХ активує фосфоліпазу С, призводить до утворення інозитол-1, 4, 5-трифосфату (ІЗФ) і діацилгліцеролу (ДАГ). ІЗФ з'єднується з глікозильованим рецепторним білком Р400, що є Ca^{2+} -насосом, який підвищує рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} . Останній викликає стимуляцію Ca^{2+} -залежної протеїнкінази С, фосфорилування ефекторних білків, підвищення експресії мембранних переносників і насосів – в першу чергу, протонної помпи (H^+ - K^+ -АТФази) [4]. Важливим ефектом АХ є також активація Na^+ - K^+ -АТФази на базолатеральній поверхні парієтальних клітин, що забезпечує підтримку високого рівня K^+ в клітині й підвищення проникності мембран для вступу Ca^{2+} ззовні. Результатом такого ефекту є зростання продукції соляної кислоти. Однак, паралельно цьому включається система обмеження кислотопродукції та цитопротекції. Даний феномен пов'язаний з гідролі-

зом ДАГ, що веде до звільнення арахідонової кислоти, яка у фізіологічних умовах метаболізується за участю циклооксигеназного шляху з утворенням простагландинів – переважно ПГЕ₂. Останній є прямим антагоністом H_2 -гістамінових рецепторів парієтальних клітин. Крім того, ПГЕ₂ може зв'язуватися з α -регуляторною субодиницею аденілатциклази, що призводить до антисекреторного ефекту [15]. Тобто, АХ-стимуляція у фізіологічних умовах супроводжується підвищенням продукції ПГЕ₂, лімітує надлишкову кислотопродукцію. Захисні ефекти ПГЕ₂ пов'язані з посиленням мікроциркуляції, підвищенням слизопродукції й транспорту бікарбонатів клітинами покривного епітелію. Не менш важливим є ефект ПГЕ₂ на ендокринні клітини СО. У ECL- і G-клітинах простагландини, стимулюючи утворення цАМФ, викликають зниження надходження Ca^{2+} у цитоплазму і депонування його у внутрішньоклітинних оргanelах, що, в кінцевому підсумку, знижує виділення гістаміну та гастрину [17]. Виняток становить лише варіант включення ліпоксігеназного шляху (через 5-ЛОГ) метаболізму арахідонової кислоти з утворенням лейкотрієнів. Така ситуація спостерігається в умовах ішемії та розвитку оксидативного стресу. Активація 5-ЛОГ веде до утворення лейкотрієнів C4 і C5, які потенціюють стимульовану гістаміном секрецію соляної кислоти і розвиток запалення.

Не менш важливу роль у стимуляції вагусом кислотопродукції відіграє стимулюючий ефект АХ на G-клітини. Гастрин, що виділяється при цьому, у свою чергу, стимулює вивільнення гістаміну з ендокринних і тучних клітин шляхом стимуляції гістидиндекарбоксилази. Гістамін, зв'язуючись з H_2 -рецепторами, підвищує продукцію соляної кислоти за рахунок активації аденілатциклази і підвищення цАМФ. Наслідком цього є стимуляція цАМФ-залежної протеїнкінази А, яка індукує транслокацію і включення до апікальної плазмолемі парієтальних клітин H^+ - K^+ -АТФази [33]. При цьому, однак, варто відзначити, що паралельно гістамін може активувати H_3 -рецептори ECL-клітин, інгібуючи їх активність і продукцію гістаміну. Ця аутокринна петля регуляції обмежує продукцію соляної кислоти і хронологічно лімітує ефекти стимуляції вагуса і виділення АХ. Крім того, дія АХ нетривала через швидке руйнування ферментом ацетілхолінестеразою (АХЕ) [10].

Отже, не дивлячись на очевидну роль АХ в підвищенні продукції соляної кислоти, треба відзначити контрольованість цього ефекту, що обумовлена наявністю системи прямого та зворотного зв'язку. На захист вагусу та АХ свідчать й численні біологічні ефекти АХ в межах ГДЗ, які включають стимуляцію слизеутворення, продукцію бікарбонатів, проліферацію клітин, модуляцію імунної відповіді. Завдяки своїм ефектам АХ заслужено вважається одним з ключових факторів, що регулюють бар'єрні властивості слизової оболонки ГДЗ, забезпечуючи реалізацію адаптаційних і компенсаторних процесів, що детермінують виразність і характер запалення. Зокрема, це може бути пов'язано зі стимулюючими ефектами АХ на продукцію простагландинів і NO, що вважаються ключовими цитопротекторами і регуляторами структурної інтеграції СО ГДЗ [28]. Показано, що пряме інгібування eNOS і pNOS веде до порушення кровотоку, моторної функції та секреторної активності в ШКТ. NO також бере участь у антирадикальному захисті клітин СОШ при дії цитотоксичних агентів і в умовах оксидативного стресу [24]. Адаптаційний (захисний) характер підвищення продукції NO і ПГЕ2 при стимуляції вагусу обумовлений оптимізацією кровотоку в СО шлунку, підвищенням продукції слизу і бікарбонатів, а також модуляцією активності імунітетів слизової оболонки і зниженням адгезивних взаємодій між ендотелієм і лейкоцитами. Оскільки саме запалення так його характер на сьогодні вважаються провідним фактором багатьох захворювань ШКТ, і зокрема, ульцерогенезу, перед нами постає найважливіше питання: яку ж роль відіграє АХ в модуляції імунної відповіді? На моделі ендотоксичного шоку показані ефекти «холінергічної протизапальної відповіді» і «запального рефлексу», реалізацію яких пов'язують з активацією еферентних нервів вагусу і альфа7-N-холінорецепторів локалізованих на клітинах імунної системи [6]. Особливу увагу варто звернути також на факт наявності прямих контактів холінергічних волокон на клітинах системи фагоцитуючих мононуклеарів у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. Така система нейро-імунних зв'язків є альтернативою гуморальній регуляції цитокінової мережі. Активація α 7-нікотинічних холінорецепторів на макрофагах веде до пригнічен-

ня експресії NF- κ B, продукції IL-1 β і ФНП α , але при цьому відбувається підвищення продукції IL-10 [7]. Показаний також інгібуючий ефект АХ на продукцію ЛТВ4 та IL-8 в нейтрофілах. Ці дані свідчать про протизапальний ефект АХ і парасимпатичного нейрального контролю, що може лімітувати запально-деструктивний процес в ГДЗ при патологічних процесах.

Наведені факти дозволяють переглянути роль вагусу у регуляції гомеостазу ГДЗ. З нашої точки зору, ваготонія, що має місце при ряді захворювань шлунково-кишкового тракту є не причиною, а наслідком розвитку захворювання. Ймовірно, підвищення тону вагусу є компенсаторно-приспосовальною реакцією, спрямованою на обмеження первинного та вторинного пошкодження слизової оболонки, виразності запалення та оптимізацію мікроциркуляції. При цьому неконтрольоване посилення кислотопродукції і моторики є не стільки результатом підвищення звільнення АХ, скільки наслідком порушення роботи локальних зворотних зв'язків, просторово і хронологічно лімітуючих ефекти вагусу. При прийнятті даного положення виникає закономірне питання: як впливають на нейтральний контроль і компенсаторні реакції вагусу медикаментозні препарати, що використовуються при патології гастродуоденальної зони?

В основу розробки антисекреторних препаратів було покладено встановлену у клінічних дослідженнях залежність між загоєнням слизової оболонки ГДЗ та зниженням кислотопродукції [1]. У зв'язку з цим управління кислотопродукцією тривалий час вважалось найважливішим, а під час і єдиним завданням медикаментозної терапії. Початок застосування М-холіноблокаторів, свого часу ознаменувало значний прогрес у лікуванні кислотозалежних захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки. Більш вражаючі результати були продемонстровані у відношенні блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів, хоча 5-10% пацієнтів з пептичними виразками були резистентні до їх ефектів [22]. Детальне вивчення даного феномена дозволило з'ясувати, що блокатори М-холіно- і H_2 -рецепторів блокують лише один із шляхів передачі сигналу до ферменту, транспортуючого іони водню в просвіт шлунка, що не виключає можливість функціонування інших механізмів стимуляції кислотоут-

ворення. Цим можна пояснити не тільки низьку ефективність препаратів, але й збереження вираженої продукції кислоти при частковій резекції шлунку і ваготомії.

У зв'язку з цим була висунута концепція індивідуальних типів рецепції парієтальних клітин, згідно з якою чутливість одного з видів рецепторів переважає над іншим, визначаючи провідний механізм стимуляції кислотопродукції. Даний факт є підставою для попереднього проведення фармакологічних проб перед призначенням тих чи інших блокаторів. Розробка і впровадження в терапевтичну практику інгібіторів протонної помпи (ІПП) спочатку були оцінені як революційний крок у розвитку гастроентерології. Поява ІПП, які впливають на одну з головних патогенетичних ланок виразкової хвороби – пептичний фактор, стало новою ерою у вирішенні проблеми кислотопродукції. Однак якою ціною досягається ця мета?

Останнім часом спостерігається помітне розширення показань до застосування ІПП. У багатьох випадках застосування цих препаратів з перервами чи без таких триває місяцями [9]. ІПП застосовуються як самостійно, так і в схемах ерадикаційної терапії, і вважаються «золотим стандартом» у лікуванні кислото-залежних захворювань, знижуючи рівень вироблення соляної кислоти на 90-100% (для порівняння блокатори H₂-рецепторів 3-го покоління зменшують кислотопродукцію на 70 %). ІПП є слабкими лугами, які накопичуються у внутрішньоклітинних каналцях парієтальних клітин. Пов'язуючи протони водню, вони взаємодіють з SH-групами протонного насоса, блокуючи таким чином секрецію компонентів соляної кислоти [1]. Однак крім потужного анти секреторного ефекту застосування ІПП неминуче відбувається на стані інтра-і екстраорганних регуляторних систем. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було показано, що прийом 40 мг омепразолу щодня призводить до зниження моторно-евакуаторної функції шлунка. Після 10-денного курсу лікування відзначаються достовірні відмінності в концентраціях мотіліну, гастрину, холецистокініну в сироватці крові [12]. Зниження моторно-евакуаторної функції шлунка в результаті гіпомотіліемії при призначенні омепразолу або інших ІПП, можливо є однією з причин виникнення гастро-

езофагальної рефлексної хвороби після ерадикаційної терапії. Зміна моторної функції шлунка при прийомі ІПП безпосередньо пов'язане з порушенням нейрального контролю і виключенням ваго-вагальних рефлексів. Як за цих умов змінюється рівень АХ?

Первинний прийом ІПП супроводжується підвищенням викиду АХ і зниженням активності АХЕ, що по суті забезпечує подвійний позитивний ефект – зниження продукції кислоти при підсиленні позитивних ефектів АХ на мікроциркуляцію і продукцію слизу. Тривалий прийом препарату і часті загострення викликають порушення компенсаторних механізмів, що призводить до підвищення звільнення АХ без зниження активності АХЕ. Подальше збільшення синтезу АХ відбувається на тлі підвищення активності АХЕ. Причому зниження відношення АХ до АХЕ спостерігається у хворих з часто рецидивуючими і тривало-незагойними виразками [10]. Крім декомпенсації ацетилхолінової регуляції функціонування ГДЗ, тривалий прийом ІПП та блокаторів H₂-гістамінових рецепторів призводить до гіперплазії ECL-і G-клітин, що вважається одною з патогенетичних ланок рецидивуючого утворення виразок [1]. Наслідком такої реакції ентерохромаффінних клітин є підвищення рівня гістаміну і гіпергастринемія. Факт підйому рівня гастрину пов'язують зі зниженням продукції соляної кислоти та рівня H⁺ за принципом зворотного зв'язку. При цьому стимуляція продукції гастрину відбувається незалежно від активності вагусних ефферентів [17]. При прийомі омепразолу в стандартній дозі рівень сироваткового гастрину зростає в 2-3 рази. У відношенні рабепразолу отримані вельми суперечливі дані. Так, за даними [12] тривале застосування рабепразолу (10-20 мг / добу) супроводжується незначним підвищенням рівня гастрину, концентрація якого залишалася в межах фізіологічної норми. [22] спостерігали протилежний ефект – рабепразол викликав виражену гіпергастринемію й підвищення рівня пепсиногену в сироватці крові. Ці явища превалювали у хворих з інфекцією H. pylori і були слабо виражені у пацієнтів, яким була проведена ерадикація інфекції. Ці відмінності пояснюються тим, що інгібітори ІПП, гальмуючи парієтальні клітини, знижують активність і D-клітин, що продукують соматостатин [12].

За цих умов підвищується продукція гастрину G-клітинами. Важливою детермінантою реакції гуморальної системи слизової оболонки ГДЗ є вихідний стан та індивідуальні варіанти співвідношення клітинних типів ентеромафінної системи.

Підвищення на тлі медикаментозної терапії рівня гастрину по суті є новим патогенетичним фактором розвитку синдрому дізрегуляції ГДЗ. Зв'язуючись з гастринхолецистокініновими рецепторами В типу, гастрин стимулює секрецію соляної кислоти в парієтальних клітинах і активує ряд транскрипційних факторів, що стимулюють експресію протоонкогенів. Тому гіпергастринемія супроводжується стимуляцією проліферації клітин покривного епітелію [9]. Причому гастрин не тільки підсилює фізіологічний ріст клітин СО шлунку, але й ініціює неоплазію клітин слизової оболонки ГДЗ. Тривала гіпергастринемія є фактором ризику розвитку карциноідних пухлин ECL-клітин [12]. Зв'язування гастрину або холецистокініну з рецепторами супроводжується активацією сигнального каскаду з передачею мітогеном сигналу в ядро, що веде до посилення проліферації клітин за участю нерцепторних тирозинкіназ p125fak, Src, p130cas і паклілін [16]. Таке посилення проліферації клітин покривного епітелію можна було б оцінити як компенсаторний механізм, що розвивається на фоні запального процесу і спрямований на відновлення епітеліального бар'єру. Проте в інтерпретації даного феномена важливо пам'ятати про порушення диференціювання клітин покривного епітелію. Важливу роль у цьому відіграє структурна або функціональна денервація (зниження активності еферентів вагусу), що тісно асоційована з системою міофібробластів. Останні не лише реалізують репаративні процеси, але й контролюють патерн диференціювання клітин покривного епітелію, а також формують мікроніші для епітеліальних СК. Порушення в системі іннервації та мережі міофібробластів при прийомі ІПП проявляються атрофією слизової оболонки шлунка, розвитком неопластичного процесу. Такі зміни СОШ під дією ІПП доведені в клініці та підтверджені в експериментах. Атрофія СОШ характеризується порушенням клітинного оновлення з утворенням незрілих у функціональному і морфологічному відношенні клітин з об-

меженими здібностями до продукції слизово-бікарбонатного захисту [11]. Не менш важливим фактором розвитку атрофії СО є апоптоз клітин, в першу чергу, парієтальних гландулоцитів [1]. Знижуючи кислотопродукцію, тривале використання ІПП веде до незворотної втрати парієтальних клітин. При цьому виникає логічне запитання: який зв'язок між зниженням кількості парієтальних клітин і розвитком атрофії слизової оболонки тіла шлунка? Цей феномен пов'язаний з важливою трофічною і індукторною функцією парієтальних клітин. Останнє пов'язано з підтримання певного рівня H^+ в СО і відповідної стимуляцією аферентних нервів, що забезпечують нейротрофічний ефект [9, 22]. Необхідно підкреслити і власний морфогенетичний потенціал парієтальних клітин, що продукують широкий спектр факторів росту. До таких можна віднести епідермальний фактор росту (EGF), гепарин-зв'язані фактори росту (HB-EGF), TGF α , амфірегулін (AR), які стимулюють ріст клітин СОШ через активацію EGFR [21]. Крім того, кислотопродукція парієтальними клітинами є невід'ємним елементом підтримання слизово-бікарбонатного буфера на поверхні слизової оболонки. Суть цього ефекту полягає в механізмах секреції хлору, транспорт якого через базолатеральну плазмолему до цитоплазми парієтальних клітин здійснюється в обмін на аніони HCO_3^- , які утворюються в результаті хімічної реакції, що каталізується карбоангідразою. Бікарбонатні аніони надходять у капіляри, що несуть кров з боку власних залоз до поверхні слизової оболонки, тобто до покривного ямкового епітелію. Така циркуляторна система забезпечує адекватну доставку HCO_3^- , синхронізовану з виразністю кислотопродукції – тобто чим більше продукція кислоти, тим більше бікарбонатів потрапляє до покривного епітелію. Відповідно, апоптоз і зниження функціональної активності парієтальних клітин загрожують не тільки обмеженням нейротрофічних впливів, але і порушенням роботи гастро-інтестинального бар'єру.

Підводячи підсумок, хотілося б підкреслити, що система блукаючого нерва є не тільки невід'ємним компонентом фізіологічного контролю процесу травлення, але і важливим учасником компенсаторно-приспосувальних процесів в ГДЗ. Так, зміна звільнення АХ су-

проводжується не тільки підвищенням моторики і секреторної активності залоз шлунка, але також веде до посилення продукції слизу і бікарбонатів, оптимізації мікроциркуляції та цитопротекції, відновленню кінетики покривного епітелію і метаболізму сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки ГДЗ, обмеження запалення і вторинної альтерації ГДЗ. Це визначає підтримку структурно-функціональної організації гастро-інтестинального бар'єру. Порушення функціонування в системі МОЗОК-ШКТ, в тому числі на тлі антисекреторної терапії, веде до дискоординації локальної та системної нейрогуморальної регуляції шлункової секреції і систем цитопротекції, порушення міжклітинних кооперацій, механізмів регуляції запалення і кінетики клітин слизової оболонки ГДЗ.

РОЛЬ АЦЕТИЛХОЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЯЗВ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ – ПРИЧИНА ПОВЫШЕННОЇ КИСЛОТОПРОДУКЦІЇ ІЛИ ОСНОВА РЕАЛІЗАЦІЇ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНОГО МЕХАНІЗМУ?

*Э.Ф. Баринов, П.Г. Кондратенко,
А. Н. Сулаева, Е.Е. Раденко*

В работе проведен анализ эффектов ацетилхолина и сущности гиперактивности вагуса при патологии гастродуоденальной зоны, в частности – язвенной болезни. Авторы обсуждают механизмы рефлекторного контроля структурно-функционального состояния желудка и двенадцатиперстной кишки со стороны блуждающего нерва, роль ацетилхолина в регуляции кислотопродукции, регуляции микроциркуляции, слизееобразования, поддержании гастро-интестинального барьера, регуляции иммунологического гомеостаза гастродуоденальной зоны. В работе постулируется, что нарушение реализации эффектов ацетилхолина, в том числе на фоне антисекреторной терапии, ведет к дискоординации локальной и системной нейрогуморальной регуляции желудочной секреции и систем цитопротекции, нарушению межклеточных кооперацій, механизмов регуляции воспаления, кинетики клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: ацетилхолин, слизистая оболочка, желудок, двенадцатиперстная кишка, компенсаторно-приспособительные реакции.

THE ROLE OF ACETYLCHOLINE IN THE PATHOGENESIS OF GASTRODUODENAL ULCERS – CAUSE OF INCREASED ACID PRODUCTION OR KEY PLAYER OF COMPENSATORY AND ADAPTIVE MECHANISMS?

*E.F. Barinov, P.G. Kondratenko,
O.N. Sulayeva, E.E. Radenko*

The effects of acetylcholine and essence of vagus hyperactivity under conditions of gastroduodenal zone pathology, in particular – peptic ulcer, are analyzed in this article. Authors discuss the mechanisms of vagal

reflex control of structural and functional state of the gastric and duodenal mucosa, the role of acetylcholine in regulation gastric acidproduction, regulation of microcirculation, mucous secretion, maintaining of gastro-intestinal barrier, control of immune homeostasis in gastroduodenal zone. The author postulated that a violation of acetylcholine effects, for example upon antisecretory therapy, can lead to dyscoordination of local and systemic neurohumoral regulation of gastric secretion and cytoprotection, violation of intercellular cooperations, regulatory mechanisms of inflammation and cell kinetics in the stomach and duodenum.

Key words: acetylcholine, mucosa, stomach, duodenum, compensatory and adaptive reactions.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л.И. Аруин // Эксперт. и клин. гастроэнт. – 2006. – № 5. – С. 40-49.
2. Гудкова Р.В. Грелин и состояния питания при хронической патологии желудочно-кишечного тракта / Р.В. Гудкова, А.И. Парфенов, Л.М. Крумс // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 5. – С. 29-31.
3. Ивашкин В.Т. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов, И.В. Маев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 5. – С. 4-9.
4. Лазебник Л.Б. Функционально-морфологическая организация вегетативной иннервации желудка / Л.Б. Лазебник, А.Э. Лычкова, С.Г. Хомерики // Успехи физиол. наук. – 2008. – Т. 39, № 2. – С. 58-76.
5. Неженская Г.И. Эффекты холинергических антагонистов при стрессе / Г.И. Неженская, Н.А. Лосев, Н.С. Сапронов // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2007. – № 2. – С. 12-14.
6. Нежинская Г.И. Холинергическая система лимфоцитов / Г.И. Нежинская, Н.А. Лосев, Н.С. Сапронов // Эксперим. и клин. фармакол. – 2006. – Т. 69, № 6. – С. 63-67.
7. Нежинская Г.И. Эффекты модуляции холинергической системы при воспалении / Г.И. Нежинская, А.Л. Владыкин, Н.С. Сапронов // Эксперим. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 2. – С. 65-69.
8. Осадчук М.А. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М.А. Осадчук, А.В. Калинин, Т.Е. Липатова // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. – 2007. – № 3. – С. 24-28.
9. Рустамова М.Т. Состояние слизистого барьера желудка при тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом при экспериментальной язве / М.Т. Рустамова, А.В. Якубов, А.А. Хамраев // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 5. – С. 26-27.
10. Трубицина И.Е. Вариации и частота распределения количественного значения ацетилхолина и холинэстеразной активности сыворотки крови у здоровых лиц / И.Е. Трубицина, В.Н. Дроздов, М.В. Рудь // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 3. – С. 55-58.
11. Тутченко М.И. Гостра кровотока при вирусной хворобі шлунку та дванадцятипалої кишки в до- та «хелікобактерний» періоди / М.И. Тутченко, В.С. Андрієць // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 1. – С. 105-108.
12. Рапопорт С.И. Влияние длительного приема ИПП на СОЖ и нейроэндокринную систему регуляцией желудочной секреции у больных с килотозависимыми заболеваниями / С.И. Рапопорт // Тер. архив. – 2008. – Т. 80, № 2. – С. 86-89.
13. Arnold M. Gut vagal afferents are not necessary for the eating-stimulatory effect of intraperitoneally injected ghrelin in the rat / M. Arnold, A. Mura, W. Langhans // J. Neurosci. – 2006. – Vol. 26. – P. 11052-11060.

14. Berthoud H.R. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system / H.R. Berthoud, W.L. Neuhuber // *Auton. Neurosci.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1–17.
15. Blackshaw L.A. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies / L.A. Blackshaw // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 311–315.
16. Browning K.N. Musings on the Wanderer: What's New in our Understanding of Vago-vagal Reflexes? II. Integration of afferent signaling from the viscera by the nodose ganglia / K.N. Browning, D. Mendelowitz // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – G8–G14.
17. Cui G. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion / G. Cui, H. L. Waldum // *World Journal of Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 493-496.
18. Cummings D.E. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues / D.E. Cummings, R.S. Frayo // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 287. – E.297–E.304.
19. Date Y. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats / Y. Date, N. Murakami, K. Toshinai // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123. – P. 1120–1128.
20. Der T. Interstitial cells of Cajal and inflammation-induced motor dysfunction in the mouse small intestine / T. Der, P. Bercik, G. Donnelly // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119. – P. 1590–1599.
21. Kirkup A.J. Receptors and transmission in the brain-gut axis: Potential for novel therapies I. Receptors on visceral afferents / A.J. Kirkup, A.M. Brunnsden, D. Grundy // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – G.787–G.794.
22. Konturek S.J. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievements in gastrology during last century / S.J. Konturek, P.C. Konturek, T. Brozowski // *J. Physiol. Pharmacology.* – 2005. – Vol. 56. – P. 507-530.
23. Lamb K. Gastric inflammation triggers hypersensitivity to acid in awake rats / K. Lamb, Y. M. Kang, G.F. Gebhart // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1410–1418.
24. Larsen K.R. Circadian rhythms of acid and bicarbonate efflux in fasting rat stomach / K.R. Larsen, J.G. Moore, M.T. Dayton // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1991. – Vol. 260. – G.610–G.614.
25. Larson G.M. Intracerebral adrenoceptor agonists influence rat duodenal mucosal bicarbonate secretion / K.R. Larsen, J.G. Moore, M.T. Dayton // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – G831–G840.
26. Page A.J. Ghrelin selectively reduces mechanosensitivity of upper gastrointestinal vagal afferents / A.J. Page, J.A. Slattery, C. Milte // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – G1376–G1384.
27. Page A.J. Vagal Mechanoreceptors and Chemoreceptors in Mouse Stomach and Esophagus / A.J. Page, C.M. Martin, L.A. Blackshaw // *J. Neurophysiol.* – 2002. – Vol. 87. – P. 2095-2103.
28. Takahashi T. Vagal control of nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide in the regulation of gastric relaxation in rat / T. Takahashi, C. Owyang // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 484. – P. 481-492.
29. Ward S.M. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles / S.M. Ward, K.M. Sanders, G.D. Hirst // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2004. – Vol. 16. – P. 112-117.
30. Zheng H. Functional vagal input to gastric myenteric plexus as assessed by vagal stimulation-induced Fos expression / H. Zheng, H. R. Berthoud // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – G73-G81.

Стаття надійшла 20.01.2011