

Сухомлин А.А.

к.мед.н., викладач кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Української медичної стоматологічної академії

Гордієнко Л.П.

к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Української медичної стоматологічної академії

Сухомлин Т.А.

к.мед.н., доцент кафедри фізіології
Української медичної стоматологічної академії

**ГІПЕРГАСТРИНЕМІЯ В КЛІНІЧНІЙ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ
МЕДИЦИНІ
(огляд літератури)**

В статті описується історія відкриття та дослідження фізіологічного значення гастрину. Розкривається взаємозв'язок між гастрином та функціонуванням органів травного тракту. Розглядається механізм дії гастрину на слизову оболонку шлунка. З'ясовується роль гастрину у життєдіяльності організму у фізіологічних умовах та при розвитку патологічних процесів. Розглядається вплив гіпергастринемії на органи травного тракту в експерименті та клініці.

Ключові слова: органи травного тракту, гастрин, гіпергастринемія, слизова оболонка шлунка.

В статье описывается история открытия и исследования физиологического значения гастрина. Раскрывается взаимосвязь между гастрином и функционированием органов пищеварительного тракта. Рассматривается механизм действия гастрина на слизистую оболочку желудка. Выясняется роль гастрина в жизнедеятельности организма в физиологических условиях и при развитии патологических процессов. Рассматривается влияние

гіпергастринемії на органи пищеварительного тракта в експерименте и клинике.

Ключевые слова: органы пищеварительного тракта, гастрин, гипергастринемия, слизистая оболочка желудка.

The article describes the history of the discovery and study of the physiological significance of gastrin. The relationship between gastrin and the functioning of the organs of the digestive tract is revealed. The mechanism of action of gastrin on the mucous membrane of the stomach is considered. The role of gastrin in the life of the organism in physiological conditions and in the development of pathological processes is clarified. The influence of hypergastrinemia on the organs of the digestive tract in the experiment and the clinic is considered.

Key words: organs of the digestive tract, gastrin, hypergastrinemia, mucous membrane of the stomach.

Вступ. Гастрин був відкритий в 1905 році J.Edkins, який використав екстракт слизової оболонки пілоричного відділу шлунку з метою стимуляції шлункової секреції у котів. За його словами “в процесі травлення в шлунку може виділятися речовина, яка потрапляючи в лімфу чи кров, стимулює секреторні клітини шлунку”. З того часу гастрин вважається облігатним стимулятором шлункової секреції [23].

Гастрин синтезується та виділяється з G-клітин антрального відділу шлунку та стимулює секрецію соляної кислоти в шлунку. Гіпергастринемія розвивається внаслідок зменшення кислотності шлункового соку, до якого призводять хронічні гастрити та тривалий прийом антисекреторних препаратів. Тривала гіпергастринемія викликає новоутворення, які походять з ECL-клітин, а також ECL-клітини можуть давати ріст шлунковим карциномам дифузного типу [23, 25, 30].

Механізм дії гастрину, як і більшості пептидних гормонів, мембранно-внутрішньоклітинний. Гастрин, зв'язуючись з рецептором Gastrin-

cholecystokinin type B receptor на мембрані парієтальної клітини слизової оболонки шлунку (СОШ), призводить до підвищення вмісту в клітині Ca^{2+} та, як наслідок, до підвищення активності протонної помпи (H^+/K^+ -АТФаза). Також гастрин стимулює вивільнення тканинними базофілами гістаміну, який через гістамінові H_2 -рецептори призводить до підвищення вмісту цАМФ в парієтальній клітині та до підвищення активності протонної помпи (H^+/K^+ -АТФаза) [30, 33].

Окрім стимулюючого впливу на шлункову секрецію, гастрин також володіє трофічним впливом на органи травного тракту [24, 31]. Цей вплив реалізується за допомогою іншого механізму через синтез фактору роста епідермісу (ФРЕ) та регуляторних поліамінів. ФРЕ здійснює свій регуляторний вплив через мембранний рецептор, що складається з 2 субодиниць. Субодиниця, що розташовується з зовнішнього боку мембрани, зв'язується з ФРЕ, а внутрішня субодиниця активує тирозинову протеїнкіназу. Існують дані про те, що фосфорилування здійснюється протеїнкіназою C, активність якої регулюється цАМФ. Також цАМФ регулює активність орнітиндекарбоксилази, яка є ключовим ферментом синтезу регуляторних поліамінів, таких як путресцин, спермін, спермідин та інших, які регулюють процеси реплікації, транскрипції та трансляції в клітині, а отже і регулюють процеси проліферації клітин та синтезу білків [13, 23, 33].

Розвиток гіпергастринемії при захворюваннях органів травного тракту. Нещодавно було показано, що гастрин може опосередковувати свою трофічну дію через пригнічення ядерних рецепторів активаторів проліферації пероксисом типу гамма ($\text{PPAR}\gamma$), зменшуючи їх експресію, як у нормальній тканині товстого кишечника, так і в тканинах колоректальної карциноми [1, 9, 25, 34]. Т.В. Береговою та співавт., 2010, було встановлено, що викликана омепразолом гіпергастринемія у щурів тривалістю 28 днів призводить до загальної гіперплазії слизової оболонки шлунку, і така слизова має підвищену здатність виробляти кислоту. Отриманий компенсаторний вплив агоністів $\text{PPAR}\gamma$ піоглітазону, меланіну та мультипробіотика «Симбітер ацидофільний»

на рівень шлункової секреції кислоти вказує на уповільнення процесу гіпертрофії слизової оболонки, викликаного гіпергастринемією [1].

Зниження секреції соляної кислоти не тільки призводить до гіпергастринемії, але і сприяє посиленню колонізації шлунку різноманітними мікроорганізмами, так як соляна кислота є провідним фактором захисту проти бактеріальної колонізації, і таким чином запобігає розвитку синдрому посиленого росту бактерій та кишкових інфекцій. Разом з тим, показано взаємозв'язок між бактеріальним інфікуванням шлунку та секрецією гастрину. Встановлено, що колонізація шлунку *Helicobacter pylori* запускає імунну відповідь Т-хелперів першого типу з вивільненням головного Th-1 цитокіну – інтерферону-гамма, який стимулює секрецію гастрину. До того ж показано, що бактеріальний білок (OmpA-подібний білок), ізольований і клонований з *Acinetobacter spp.*, прямо посилює експресію генів гастрину. Таким чином, усунення дисбіозу в шлунку є перспективним шляхом профілактики трофічної дії гастрину в умовах тривалої гіпоацидності [1, 5, 6].

Інфекція *Helicobacter pylori* (HP) у хворих на хронічний гастрит погіршує перебіг основного захворювання, сприяючи розвитку атрофічних та диспластичних змін у слизовій оболонці шлунку. При цьому HP викликає не тільки порушення клітинного оновлення у вигляді активації мітотичної та апоптичної активності епітеліоцитів шлунку, але й збільшення вмісту простагландинів E та рецепторів естрогенів у слизовій оболонці шлунку, а також гіпергастринемію [6].

Формування диспластичних змін у хворих на хронічний гастрит пов'язано з механізмом порушення проліферативного режиму, апоптозу та його Fas-регуляції, що опосередковується рядом ендогенних, у тому числі метаболічних факторів, серед яких важлива роль належить HP, простагландинам E, рецепторам естрогенів та гастрину. Виявлений взаємозв'язок цих факторів з розвитком дисплазії і, таким чином, з клініко-морфологічним переходом хронічного гастриту у передрак та рак шлунку дозволяє розглядати їх як промотори гастроканцерогенезу [1, 6, 10].

Морфологічні критерії апоптозу, показники його метаболічного регулятора – розчинного Fas-антигену, а також простагландини E, рецептори естрогенів і гастрин можуть використовуватися як прогностичні фактори у хворих на атрофічний гастрит, а їх порушення – як додаткові морфологічні та біохімічні предиктори диспластичних змін і раку шлунку [10].

Теоретично, зниження кислотності за механізмом зворотнього зв'язку призводить до збільшення рівня гастрину, а потім до гіперплазії клітин слизової оболонки шлунку, що може сприяти розвитку аденокарцином. Зниження кислотності усуває бар'єр на шляху мікроорганізмів і призводить до заселення ТТ бактеріями, пригнічує всмоктування мікроелементів та вітамінів, впливає на детоксикацію лікарських засобів у печінці і потенціює ризик взаємодії з іншими препаратами. На експериментальних моделях було відмічено деяке підвищення рівня гастрину при застосуванні ІПП, наголошувалася невелика гіперплазія клітин, і лише у деяких видів тварин в окремих випадках спостерігався розвиток карциноїдних пухлин. У людей же спостерігається лише невелике збільшення рівня гастрину і незначна гіперплазія клітин слизової оболонки. Розвиток карциноїдних пухлин у людей на тлі прийому ІПП не описаний. Опубліковані дані про безперервний прийом Парієта протягом 8 років більш ніж у 2 тис. пацієнтів [1, 28].

Секреція соляної кислоти в шлунку підпорядкована холінергічній регуляції через блукаючий нерв та гістамінергічній – через гістамін, що локально виділяється. Основними стимуляторами секреції кислоти в шлунку є гістамін, гастрин і ацетилхолін. Гістамін, що виділяється переважно з ентерохромафінних клітин слизової оболонки шлунку, стимулює секрецію кислоти через H_2 -рецептори, пов'язані з циклічною АМФ (цАМФ). Гастрин і ацетилхолін активують специфічні рецептори, пов'язані з системою кальцій/протеїнкіназа С. Тривале (особливо протягом декількох років) безперервне застосування блокаторів протонної помпи групи омепразола, лансопразола і пантопразола призводить до гіперплазії ентерохромафінних клітин слизової оболонки шлунку, прогресують явища атрофічного гастриту,

але не підвищується ризик малігнізації. Ризик розвитку вогнищевої гіперплазії ECL-клітин стає особливо високим у тих випадках, коли рівень сироваткового гастрину перевищує 500 пг/мл. Потрібно відзначити, що ці зміни бувають зазвичай вираженими при тривалому застосуванні високих доз блокаторів протонної помпи (не менше 40 міліграмів омепразолу, 80 міліграмів пантопризолу, 60 міліграмів лансопризолу) [28]. При тривалому застосуванні високих доз відмічено зниження рівня всмоктування вітаміну В₁₂. На практиці необхідність тривалого прийому таких високих доз блокаторів протонної помпи є зазвичай лише у хворих із синдромом Золлінгера–Еллісона та у пацієнтів з важким перебігом ерозивно-виразкового езофагіта. Ці препарати мають добрий профіль безпеки [29].

Отже, гастрин стимулює секрецію шлунку та здійснює трофічну дію на органи травлення і зниження кислотності шлункового вмісту та гіпергастринемія, за певних умов, можуть призводити до розвитку злоякісного процесу в ТТ. Гіпоацидитет та гіпергастринемія тісно пов'язані, а їхні тривалі ефекти важко враховувати окремо один від іншого. Також, гіпоацидитет призводить до розвитку дисбактеріозу [21]. У зв'язку з цим, згідно з Маастрихтським консенсусом в комплексному лікуванні кислотозалежних хвороб органів травної системи застосовуються пробіотики [1].

Роль гіпергастринемії у розвитку патології ротової порожнини. Тривале застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) викликає гіпергастринемію, яка, як відомо, призводить до розвитку морфофункціональних змін в органах травного тракту, в тому числі органах порожнини рота [3, 4, 11, 12, 17, 26, 27].

Вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ) в слинних залозах щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії на 28 добу введення омепразолу збільшився в 1,33 разу порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» протягом 28 діб на тлі омепразол-індукованої гіпергастринемії сприяло вірогідному зменшенню вмісту ОМБ в тканинах слинних залоз порівняно з контролем. Аналізуючи динаміку

застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на 7, 14, 21 добу експерименту отримали вірогідне зменшення вмісту ОМБ в слинних залозах щурів порівняно з тваринами, яким вводили омепразол без корекції [18, 19].

Вміст молекул середньої маси (МСМ) в слинних залозах щурів при 28-денному введенні омепразолу збільшився в 1,32 разу порівняно з контролем. Це свідчить про розвиток ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів в слинних залозах щурів при тривалому введенні омепразолу. Аналізуючи в динаміці на 7, 14, 21, 28 доби експерименту вміст МСМ в тканинах слинних залоз щурів за умов використання мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на тлі гіпергастринемії спостерігаємо зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції [19, 22].

Для дослідження вільнорадикальних процесів у слинних залозах за умов стимуляції секреції дослідним тваринам протягом 28 діб внутрішньоочеревинно вводили омепразол («Sigma», США) дозою 14 мг/кг, гістамін (3 мг/кг) та карбахолін (10 мкг/кг) внутрішньоочеревинно окремо та в поєднанні. На 28 день введення омепразолу підвищення вмісту окисно-модифікованих білків в тканинах слинних залоз порівняно з контролем склало в 1,33 разу, а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,46 разу та 1,39 разу відповідно, порівняно з контролем. Це свідчить про активацію вільнорадикального окиснення в тканинах слинних залоз щурів в умовах тривалої гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном. Вміст молекул середньої маси в тканинах слинних залоз щурів також збільшився в 1,32 разу на 28 добу введення омепразолу, а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,43 разу та 1,39 разу відповідно порівняно з контролем. Це свідчить про розвиток ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів в слинних залозах щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном [14, 15, 16].

Вміст малонового діальдегіду у піднижньощелепних слинних залозах щурів на 28 добу введення омепразолу був у 1,39 разу вище, ніж у контрольних

щурів. Активність каталази в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії знизилась в 1,47 разу, а активність супероксиддисмутази (СОД) – у 1,66 разу. Це свідчить про активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), та виснаження ферментних антиоксидантних систем слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії. Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» приводить до збільшення активності супероксиддисмутази в 1,4 разу, каталази – в 1,33 разу, а також до зниження вмісту МДА в 1,2 разу в тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» знижує процеси ПОЛ та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем [9].

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний баланс слинних залоз щурів в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії отримали наступні результати: загальна протеолітична активність в тканинах слинних залоз підвищувалась в 1,7 разу, досягаючи максимуму на 14 добу введення омепразолу. На 28 добу введення омепразолу підвищення протеолітичної активності по відношенню до контрольних щурів склало в 1,17 разу. В цей же час загальна антитриптична активність спочатку збільшилась, а в подальшому зменшувалась і на 28 добу загальна антитриптична активність була в 1,15 разу нижче ніж у контрольних щурів. Ці показники свідчать про те, що в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії активуються протеолітичні процеси на тлі зниження інгібіторів протеаз в слинних залозах [2, 17, 20, 32].

Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії мультипробіотиком «Апібакт» приводить до достовірного збільшення активності супероксиддисмутази в 1,65 разу, каталази – в 1,36 разу, а також до зниження вмісту МДА в 1,24 разу в тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування мультипробіотика «Апібакт» знижує процеси ПОЛ та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем [21, 22].

Експериментальна корекція гіпергастринемії меланіном приводить до достовірного збільшення активності супероксиддисмутази в 1,49 разу, каталази – в 1,27 разу, а також до зниження вмісту МДА в 1,23 разу в тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування меланіну знижує процеси ПОЛ та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем [9,13, 20].

Встановлено, що вміст молекул середньої маси в м'яких тканинах пародонта при 28-денному введенні омепазолу достовірно збільшився порівняно з контролем. Аналізуючи вміст МСМ в м'яких тканинах пародонта щурів за умов використання мультипробіотика «Симбітер ацидофільний концентрований» за умов тривалого гіпоацидیتету спостерігаємо достовірне зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції. При використанні мультипробіотика «Симбітер-омега» спостерігаємо достовірне зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції в 2,61 разу. Мультипробіотик «Симбітер-омега» в порівнянні з «Симбітер ацидофільний концентрований» також достовірно знизив вміст МСМ. Вміст окисно-модифікованих протеїнів в м'яких тканинах пародонта щурів в умовах омепазол-індукованого гіпоацидیتету на 28 добу введення омепазолу збільшився в 3,58 разу порівняно з контролем. Використання мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний концентрований» та «Симбітер-омега» протягом 28 діб на тлі омепазол-індукованого гіпоацидیتету сприяло вірогідному зменшенню вмісту ОМБ в м'яких тканинах пародонта порівняно з тваринами без корекції. Встановлено, що мультипробіотик «Симбітер-омега» більш ефективний, оскільки він в 1,29 разу достовірно знизив вміст ОМБ у порівнянні з «Симбітер ацидофільний концентрований» [7, 8].

В умовах тривалої омепазол-індукованої гіпергастринемії відбувалось підвищення активності NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз щурів. Одночасно з цим також відбувалось накопичення в слинних залозах NO_2^- , метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для утворення NO за рахунок нітритредуктазних систем. Максимальна активність

NO-синтази спостерігалась на 14 добу, а вміст NO_2^- досягав максимального значення на 21 добу [18, 19].

Досліджуючи NO-ергічну систему піднижньощелепних слинних залоз за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном отримали такі результати: активність NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу вірогідно підвищилась в 1,45 разу, а вміст нітритів достовірно збільшився в 1,18 разу. За умов стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном активність NO-синтази на 28 добу експерименту достовірно підвищилась у 1,37 разу та 1,53 разу відповідно, порівняно зі щурами без стимуляції секреції, а вміст нітритів при цьому достовірно збільшувався при стимуляції карбахоліном та достовірно не змінювався при стимуляції гістаміном [20].

Досліджуючи NO-ергічну систему слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії нами отримано такі результати: активність NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу вірогідно підвищилась в 1,45 разу, а вміст нітритів вірогідно збільшився в 1,18 разу. При корекції із застосуванням мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» активність NO-синтази на 28 день експерименту достовірно підвищилась в 1,18 разу порівняно зі щурами без корекції [19].

Активність NO-синтази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз при 28-денному введенні омепразолу та корекції із застосуванням мультипробіотика «Апібакт» на 28 день експерименту достовірно підвищилась у 1,19 разу, порівняно зі щурами без корекції. У слинних залозах за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії вміст нітритів достовірно збільшився в 1,18 разу, а за умов корекції гіпергастринемії мультипробіотиком «Апібакт» вміст нітритів достовірно не змінився [21].

Досліджуючи NO-ергічну систему м'яких тканин пародонта щурів за умов омепразол-індукованого гіпоацидитету, отримано такі результати: активність NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу та вміст нітритів достовірно не змінилися. Корекція мультипробіотиком «Симбітер омега» достовірно підвищувала активність NO-синтази порівняно із щурами без корекції у 8,64

разу. Що стосується концентрації нітритів, то за умов корекції гіпоацидитету мультипробіотиком «Симбітер омега» їх вміст достовірно підвищився, порівняно із щурами без корекції в 3,15 разу. В ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонтит знижується активність загальної NO-синтази. За умов використання мультипробіотика «Симбітер омега» у дентоальвеолярних капах на ніч, у ротовій рідині пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом достовірно зростали загальна активність NO-синтази та вміст нітрит-іонів, порівняно з цими показниками до лікування та нормалізувалися до рівня показників контрольної групи [7, 8].

За умов тривалого омепразол-індукованого гіпоацидитету, в тканинах пародонта розвивається дисбаланс NO-ергічної системи, що спричиняє ендотеліальну дисфункцію в тканинах пародонта, про що свідчить зниження активності NO-синтази, зростання вмісту NO_2^- . На 7-у та 28-у добу експерименту вміст нітрит-аніону у м'яких тканинах пародонта щурів з корекцією зріс у 1,7 та 3 рази відповідно в порівнянні з щурами, яким в цей час вводили лише ІПП, що пояснюється максимальною активністю фермента NOS в цей же час. Це свідчить про нормалізацію кровоплину та місцевих регуляторних процесів в м'яких тканинах пародонта за рахунок нормалізації NO-ергічної системи. Таким чином, застосування препарату «Симбітер» з метою корекції дисциркуляторних порушень у м'яких тканинах пародонта є ефективним за рахунок нормалізації ендотеліальної дисфункції судин мікроциркуляторного русла [7, 8].

Висновок. При зниженні кислотності у шлунку слизова оболонка підвищує продукцію гастрину. В органах травного тракту за умов гіпергастринемії розвиваються різноманітні патологічні зміни. Натомість, використання мультипробіотиків та меланіну нормалізує антиоксидантний захист, протеїназно-інгібіторний потенціал, обмін оксиду азоту та регуляторних поліамінів у органах травного тракту за різних умов.

Список літератури:

1. Берегова Т.В. Мультипробіотик “Симбітер” як засіб профілактики структурно-морфологічних змін в шлунку, що виникають на фоні зниженої кислотності шлункового соку / Т.В. Берегова, О.І. Цирюк // Збірник праць Сателітного симпозиуму “Сучасні аспекти застосування пробіотиків у педіатрії. – 2008. – С. 52-57.
2. Веремеенко К.Н. Протеолиз в нормі і при патології / Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
3. Денисов А.Б. Слюнні залози. Слюна / А.Б. Денисов. – [5-е изд., перераб. і доп.]. – М.: Издательство РАМН, – 2003. – 136 с.
4. Денисов А.Б. Слюнні залози. Слюна. Частина 2 Методи моделювання фізіологічних і патологічних процесів. / Денисов А.Б. – [5-е изд., перераб. і доп.]. – М.: Издательство РАМН, – 2003. – 60 с.
5. Кузнецов Е.В. Мікробна флора порожнини рота і її роль в розвитку патологічних процесів / Е.В. Кузнецов, В.Н. Царев // Терапевт. стоматол. Учебное пособие.- М.: МЕДпресс-информ, 2003.- С. 178-212.
6. Лазебник Л.Б. Проблеми і перспективи інфекції *Helicobacter pilory* / Л.Б. Лазебник, И.А. Морозов, А.А. Илбченко [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2006. - № 1. – С.4-14.
7. Микитенко А.О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / А. О. Микитенко. – Суми, 2015. – 20с.
8. Микитенко А.О. Порівняльна характеристика експериментальної корекції патологічних змін в тканинах пародонта за умов тривалого гіпоацидитету та використання мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» та «Симбітер омега» / А.О. Микитенко, А.М. Манько, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2012. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 142-145.

9. Непорада К.С. Вплив меланіну на активність NO-синтази, α -амілази та орнітиндекарбоксилази в слинних залозах за умов омеразол-індукованої гіпергастринемії / К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Сухомлин А.А. // Медична хімія. – 2014. – Т.16, №4(61). – С.41-43
10. Пупышев А.Б. Репаративная аутофагия и аутофаговая гибель клетки. Функциональные и регуляторные аспекты. / А.Б. Пупышев // Цитология, 2014. – Том 56, №3. – С.179-196
11. Ромачева И.Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез / Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Афанасьев В.В. [и др.]. – М.: Медицина, 1987 – 240 с.
12. Саяпіна Л.М. Морфофункціональний стан великих слинних залоз при запальних захворюваннях прилеглих до них тканин: автореф. дис. на здобуття наукового ступеню канд. мед. наук: / Л.М. Саяпіна. – Полтава, 1997. – 19 с.
13. Сорокин А.В. Протеасомная система деградации и процессинга белков / А.В. Сорокин, Е.Р. Ким, Л.П. Овчинников // Успехи биологической химии, 2009. – Том 49. – С.3-76
14. Суходоло В.Д. Динамика секреторной и экскреторной функций желудка и активность калликреин-кининовой системы после удаления околоушных желез / В.Д. Суходоло, В.Н. Васильев. // Физиологический журнал СССР. – 1981. – Т.67, №2. – С. 247-251.
15. Сухомлин А.А. Активність орнітиндекарбоксилази, α -амілази та NO-ергічної системи слинних залоз за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2010. – Т.10, вип. 1 (29). – С. 87-90.
16. Сухомлин А.А. Активність протеолітичних та вільнорадикальних процесів в слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2011. – Т.6, №1. – С. 72-75.

17. Сухомлин А.А. Вплив довготривалого введення омепразолу на тканини слинних залоз щурів / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Медична хімія, 2009. – Т.11, № 3. – С. 83-85.
18. Сухомлин А.А. Вплив мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на активність орнітиндекарбоксилази, α -амілази та NO-ергічну систему слинних залоз за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Д.С. Янковський // Світ медицини та біології. – 2011. - № 2. – С. 58-61.
19. Сухомлин А.А. Експериментальна корекція мультипробіотиком «Симбітер[®] ацидофільний» оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу слинних залоз в умовах гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Світ медицини та біології. – 2010. - № 2. – С.169-172.
20. Сухомлин А.А. Корекція меланіном вільнорадикальних та протеолітичних процесів в слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада Т.В. Берегова // Вісник ВНМУ №2, Том 18. – 2014. – С.413-414
21. Сухомлин А.А. Корекція мультипробіотиком «Апібакт» змін вільнорадикальних та протеолітичних процесів у слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Збірник наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції: «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі». – 5-6 липня 2013 року, м.Одеса. – С.97-102.
22. Тарасенко Л.М. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Л.М. Тарасенко, Г.А. Суханова, В.П. Мищенко [и др.]. – Томск: Издательство НТЛ, 2002. – 124 с.
23. Уголев А.М. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков / Уголев А.М., Радбиль О.С. – М.: Наука, 1995. – 283с.
24. Уголев А.М. Исследование пищеварительного аппарата у человека / Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Масевич У.Г. – Л.: Наука, 1969. – 216с.

25. Халтурин В.Ю. Клиническая оценка роли гастринемии и чувствительности к гастрину при раке толстой кишки / В.Ю. Халтурин, В.Б. Гамаюнова, Л.М. Берштейн // *Вопр. онкологии.* – 1997. – Т.43 (6). – С. 575-579.
26. Barka T. Biologically active polypeptides in submandibular glands / T. Barka // *J. Histochem. Cytochem.* – 1980 – № 28. – P. 836-859.
27. Chilla R. Function of salivary glands and sialochemistry in sialadenosis / R. Chilla, C. Arglebe // *Acta oto-rhino-laryng. Belg.* – 1983. – Vol 37, №2. – P. 158-164.
28. Godley J.M. Regulation of the gastrin promoter by epidermal growth factor and neuropeptides / J.M. Godley, S.J. Brand // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1989. – № 86(9). – P. 3036-3040.
29. Jones B.S. A case of the Zollinger-Ellison syndrome associated with hyperplasia of salivary and Brunner's glands / B.S. Jones, J.J. O'Hagan, D.N. Phear [et al.] // *Gut.* – 1970. – №11. – P. 837-839.
30. Olbe L. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / L. Olbe, C. Cederberg, T. Lind, [et all.] // *Scand J.Gastroenterology.* – 1989. – V.24 (suppl. 166). – P.27-32.
31. Pokorny G. Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's syndrome / G. Pokorny, G. Karácsony, J. Lonovics [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 1991. – № 50(2). – P. 97-100.
32. Rob Beynon. *Proteolytic enzymes : a practical approach* / Ed. Rob Beynon and Judith S.Bond. – [3rd ed.]. – Oxford: Oxford University Press. – 2001. – 340p.
33. Shiotani A. The transcriptional regulation of the human gastrin gene by EGF / A. Shiotani // *Nippon. Rinsho.* – 1996. – №54(4). – P. 1087-1091.
34. Watson S.A. Gastrin – active participant or bystander in gastric cancerogenesis? / S.A. Watson, A.M. Grabowska // *Nat. Rev. Cancer.* – Vol. 6. – №12. – P.936-946.