

# РОЛЬ ЕНДОГЕННИХ БІОРЕГУЛЯТОРІВ СЛИНИ У ФОРМУВАННІ ЕЗОФАГОПРОТЕКЦІЇ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОШКОДЖЕННЯ СТРАВОХОДУ

**О.С. Заячківська**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Ключові слова:** слизова оболонка стравоходу, цитопротекція, локальний кровоплин, NO, слина, EGF.

Гастроєзофагеальна хвороба (ГЕРХ) займає центральне місце серед гастроентерологічних хвороб. Відомо, що ГЕРХ має тенденцію до трансформування у стравохід Барретта, якому властива подальша малігнізація у аденокарциному стравоходу, тому велику увагу приділяють вивченню механізмів формування езофагопротекції. Багато експериментальних моделей на тваринах було використано для дослідження цієї проблеми. Згідно з сучасними уявленнями ГЕРХ виявляється невиразковим чи виразковим езофагітом мультифакторного генезу, причому в альтерації важлива роль як і кислотно-пепсинового, так і біліарно-трипсинового впливу [2, 3, 9, 17]. Патогенетичний механізм реалізується через порушення структурно-функціональних захисних механізмів унаслідок збільшення експозиції слизовувнутрішньоочеревиної оболонки стравоходу (СОС) до компонентів рефлюксату та дезінтеграції паракринних і нейрогенних регуляторних систем. Протидія агресивному впливові активізує системні (езофагосаліваторний та езофагобронхіальний рефлекс тощо) та локальні захисні механізми підтримки цілісності СОС [8, 19, 22]. Численні дослідження довели, що до них належать антирефлюксний бар'єр і кліренс стравоходу, які залежать від рухової функції стравоходу, та резистентність епітелію СОС, яка визначається функціонуванням слинних і езофагеальних підслизових залоз, механізмами підтримки гомеостазу клітинних структур (мембран, міжклітинних сполучень, внутрішнього і міжклітинного транспорту, що забезпечує оптимальний рівень рН) та адекватним регіональним кровоплином [6, 7, 11, 18].

Простагландини (ПГ) і азоту оксид (NO) є частиною паракринної системи, а капсаїциночутливі аферентні нейрони (КЧН) відіграють провідну роль у нейрогенних цитопротекторних реакціях СОС [1]. КЧН реалізують свій вплив через ванілоїдні рецептори типу 1 (VR<sub>1</sub>), утворюючи щільні сплетення волокон (С-волокна) навколо підслизових судин, містять і вивільнюють низку потужних нейропептидів, серед яких важливе місце займає кальцитонін — геноспоріднений пептид (CGRP). Результати досліджень свідчать про дозозалежний вплив капсаїцину на КЧН двома шляхами. Низькі дози капсаїцину стимулюють сенсорні нерви, що призводить до вивільнення CGRP, тоді як вищі дози спричиняють функціональну інактивацію сенсорних нервів. Отже, денервація КЧН високими дозами капсаїцину дає підстави з'ясувати їхню цитопротек-

торну роль у відновленні клітинного гомеостазу СОС [13].

За загальноприйнятою точкою зору, неорганічні й органічні компоненти слини активно впливають на цитопротекцію езофагогастроуденальної ділянки. Нормальне слиновиділення забезпечує достатнє зволоження слизової оболонки, епідермальний фактор росту (EGF) відповідає за здатність клітин до оновлення, фізіологічну регенерацію, муцин — за формування слизово-гідрокарбонатного бар'єру. Кальцій регулює гіперполяризацію ендотелію, що призводить до модуляції вазотропних реакцій і зміни регіонального кровоплину, а специфічні та неспецифічні чинники створюють протимікробний та противірусний захист [10, 12]. Водночас літературні дані вказують на важливу роль люмінального NO, утвореного з нітритів слини внаслідок етеросаліваторної рециркуляції нітратів, у формуванні моторної та ендотеліальної дисфункцій стравоходу і шлунка [4, 6, 15]. Простий перелік лише головних властивостей біорегуляторів слини (БРС) вказує на кончу потребу в детальному вивченні їхніх ефектів і механізмів дії. Хоча пригнічення езофагопротекції продемонстровано в клінічних спостереженнях у хворих з порушенням функцій слинних залоз, встановлених за результатами скінтиграфії [21], експериментальні дані стосовно можливих змін СОС значно розширили б розуміння захисних механізмів епітеліального бар'єру стравоходу. Практично немає даних про те, як змінюється під впливом БРС резистентність СОС за умов цитолізу епітеліального бар'єру стравоходу і які молекулярні механізми забезпечують таку зміну реактивності. Аналіз літератури з опису експериментального моделювання ураження СОС та результати власних досліджень поставили завдання максимально наблизити механізм виникнення експериментальних пошкоджень до етіопатогенезу ГЕРХ, забезпечити надійну відтворюваність та простий спосіб моделювання [14]. Капсаїцинова денервація — широко застосовувана експериментальна модель для вивчення механізмів цитопротекції органів травлення, а білатеральна сіалоаденектомія дає змогу усунути цитопротекторний вплив БРС.

Мета нашої праці — дослідження стану епітеліального бар'єру і кровоплину стравоходу (КПС) у щурів в умовах індукції кислотного й алкалічного ураження та корекції мелатоніном (цитопротекторна доза) та вивчення особливостей впливу БРС на СОС за різних варіантів модуляції про- та антиульцерогенних чинників.

**Матеріали та методи дослідження**

Експерименти проводили з урахуванням Міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин. Використовували самців білих щурів лінії Вістар з масою тіла ( $200 \pm 50$ ) г, що були розділені на групи по 10 тварин у кожній. Перед оперативними втручаннями та після них застосовували 24-годинну харчову депривацію, не обмежуючи доступу до води. Для моделювання капсаїцинової денервації КЧН щурам за 2 тиж до індукування ураження вводили підшкірно послідовно протягом 3 діб капсаїцин в дозі 25, 50 і 50 мг/кг/добу. Тварин, яким проводили білатеральну сіалоаденоектомію підщелепних та привушних залоз звичним способом, через 10 діб використовували для подальших досліджень, якщо не було ускладнень у післяопераційний період. Для відтворення гострого ураження СОС проводили зовнішнє перфузування стравоходу розчинами через поліетиленовий дренаж (Intramedic Polyethylene Tubing, ClayAdams Division of Becton, Dickinson Company, США), введений через шлунок і виведений назовні. Для цього щурам під пентобарбіталовим знеболенням (Biowet, Польща, по 20 мг/кг внутрішньоочеревинно) проводили такі операції. Через середину лапаротомію входили в гупен та вставляли дренаж на 2—3 см у стравохід. Інший кінець дренажу виводили назовні в ділянку за вухами для уникнення їхнього пошкодження самими ж тваринами. Для запобігання вириванню дренаж фіксували кількома швами в стравохідно-шлунковому поєднанні, на виході зі шлунка та на шкірі. Післяопераційний період у тварин перебігав без ускладнень. Наступного дня для моделювання гострого ураження СОС тварин розташовували в індивідуальних клітках та за допомогою перфузійної помпи (Infusion Pump-353, Medipan, Польща) розпочинали перфузування різних розчинів через дренаж зі швидкістю 20 мм/год. Під час перфузії проводили моніторинг за тваринами, утримуючи їх у стані спокою та спонтанного дихання, у звичному для них положенні. Температура перфузованих розчинів становила 37 °С.

Для вирішення поставлених завдань проведено дві серії досліджень. У серії досліджень А щурам контрольної групи (I) перфузували плацебо (10 мл 0,9% розчину NaCl), II та III груп — моделювали кислотний тип ураження СОС за допомогою 10 мл розчину з рН = 0,68 (рН-метр CG 840, SCHOTT, ФРН), який складався з 0,25 N HCl з пепсином (0,1 мг/мл перфузату) та жовчі (1,0 мл), зібраної завчасно у тварин. У IV та V групах моделювали алкалічне ураження введенням 10 мл розчину (рН = 8,75), що складався з дезоксихолевої кислоти (ДХК, 10 мг/мл розчину), трипсину (1 мл), фосфатного буфера та жовчі (1,0 мл). Причому попередньо за 60 хв до початку перфузування щурам II та IV груп вводили плацебо (1,0 мл, внутрішньоочеревинно), а III та V груп — мелатонін (20 г/кг, внутрішньоочеревинно). У серії досліджень Б щурам контрольної (I) групи перфузували плацебо, у II—VII груп моделювали кислотний тип ураження за такою методикою, як і в серії А. Інші тварини склали такі групи: II — вводили плацебо внутрішньоочеревинно, III — виконано капсаїцинову денервацію, IV — мелатонін (20 мг/кг, внутрішньоочеревинно), V та VI групі тварин виконували сіалоаденоектомію, але щурам VI групи за 60 хв до моделю-

вання ураження вводили EGF (20 мкг/кг, внутрішньоочеревинно). Усі препарати були виробництва Sigma Chemical Co., США. Через 1 год після перфузування всім тваринам під пентобарбіталовим наркозом (50 мг/кг, внутрішньоочеревинно) проводили лапаротомію та експонували піддіафрагмальну частину стравоходу для дослідження стану локального кровоплину стравоходу (КПС) за допомогою лазерного доплерівського флоуметра (Biotechnical Science, Model RGF-2, Японія). КПС визначали в трьох місцях, отримані значення обраховували і подавали у відсотках показників тварин із контрольної групи. Після реєстрування КПС стравохід видаляли, промивали водою і досліджували пошкодження на СОС за допомогою макроскопічного індексу (MI) за бальною системою (0 — без змін; 1 — гіперемія, поодинокі ерозії; 2 — множинні ерозії з петехіями; 3 — некротичні зміни). Для візуалізації мікроскопічних уражень епітеліального бар'єру СОС та органів ротової порожнини гістологічний матеріал фіксували у 10% забуференому розчині формаліну. Потім матеріал, заливали парафіном, виготовляли зрізи за загальноприйнятною методикою. Препарати фарбували гематоксиліном та еозином. Досліджували препарати за допомогою мікроскопа Olympus VX 41 при збільшенні 100 та 200. Під час аналізу гістоморфологічних змін СОС акцентували увагу на оцінці виразності уражень за такими критеріями: стан епітеліальної вистилки (розшарування, ерозія, виразка), регенеративні (базальна гіперплазія, мітоз, балонна дистрофія, акантоз, гіперкератоз) та гемодинамічні (набряк, застій, крововилив, ушкодження судин) зміни і запалення (інтенсивність лейкоцитарної інфільтрації). Дані обробляли з використанням статистичного стандарту програмного забезпечення Statistica for Windows 5.0, послуговуючись для порівняння груп дисперсійним аналізом (ANOVA) з апостеріорним попарним порівнянням середніх значень (критерій Newman-Keuls). Результати вважали достовірними при  $P < 0,05$ .

**Результати та їхнє обговорення**

Перед викладенням результатів у серії досліджень А зауважено, що у щурів I групи будь-яких макроскопічних змін СОС не було, і КПС реєстрували в середньому ( $65,17 \pm 1,5$ ) мл / (хв · 100 г тканини), що ми приймали за 100% (контроль). Одночасно у тварин інших експериментальних груп зафіксовано різного ступеня ураження СОС, що оцінювалися за MI від 1 до 3 балів, і зміни локального кровоплину СОС. Характеристику змін показників MI та КПС представлено на рис. 1. Перфузія кислотно-пепсинового розчину зумовила виразні макроскопічні ушкодження на СОС, які характеризувалися утворенням геморагічних ерозій та виразкових уражень на тлі масивного набряку і гіперемії СОС, які переважно локалізувалися у середній або нижній третині стравоходу. Особливістю сформованих пошкоджень унаслідок езофагодеструктивних ефектів трипсину і ДХК у тварин IV групи були дегідратація та коагуляційний некроз СОС, що стали результатом значного інгібування біосинтезу простагландинів (ПГ) — ультропротекторів СОС та погіршення локального кровопостачання. Причому звертає увагу виразна ангіотоксична дія кислотнопепсинового пошкодження порівняно з дією

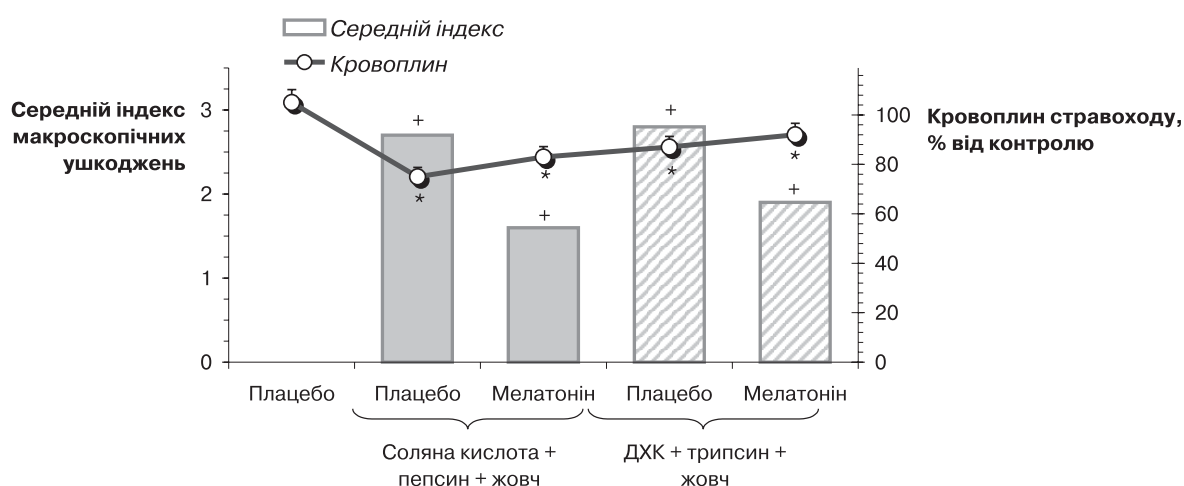


Рис. 1. Оцінка макроскопічних ушкоджень слизової оболонки та стану кровоплину стравоходу в серії досліджень А в моделі кислотного (соляна кислота з пепсином та жовчю) та алкалічного (дезоксихолева кислота з трипсином та жовчю) пошкодження у щурів, що отримували плацебо або мелатонін (20 мг/кг);  $M \pm SEM$ ,  $n = 10$

\*  $P < 0,05$  порівняно з I групою (перфузія плацебо); апостеріорний тест;

критерій Ньюмена — Кейлса для даних кровоплину стравоходу;

+  $P < 0,05$  порівняно з I групою; апостеріорний тест; критерій Ньюмена — Кейлса для даних середнього індексу макроскопічних ушкоджень стравоходу

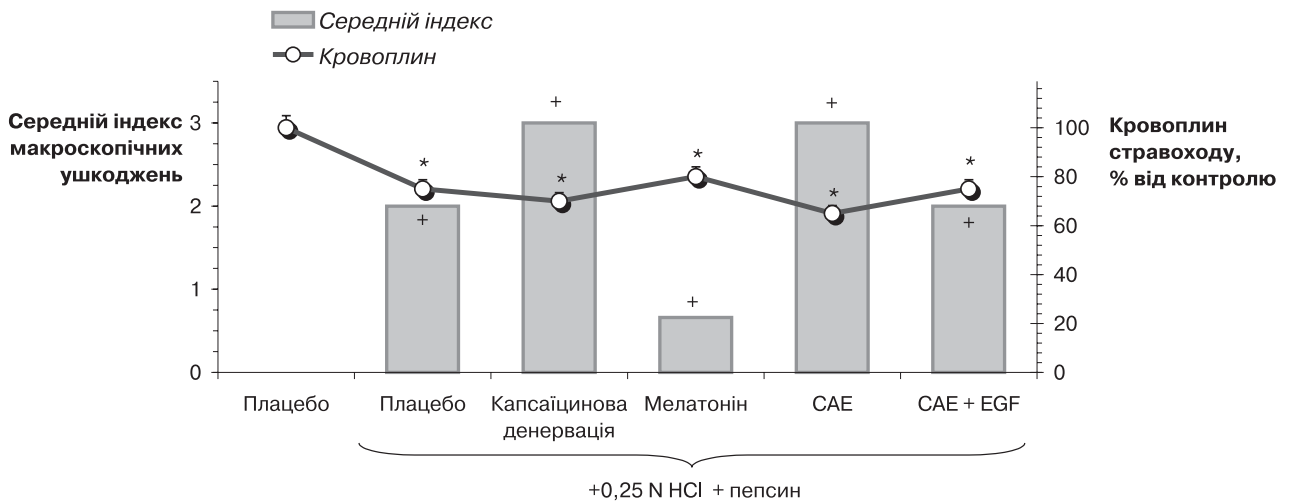
трипсину та ДХК. Зменшення площі уражень СОС та вазодилаторний ефект у III та V груп порівняно з контрольними значеннями та істотної зміни щодо показників II та IV груп підтверджують високу цитопротекторну та репаративну дію мелатоніну, що було засвідчено і в попередніх дослідженнях. Такий чіткий езофагопротекторний ефект зумовлений плейотропною біологічною активністю мелатоніну, що виявляється у збільшенні вивільнення NO ендотелієм, посиленні мембраностабілізуючих та білковосинтетичних процесів у клітинах, які сприяють утворенню структурних ліпопротеїдних комплексів, відновлюючи субстрат утворення простаноїдів, завдяки чому відбувається підтримка гомеостазу мікросередовища клітин та локального кровопостачання СОС [5].

У серії досліджень Б у тварин контрольної групи під час макроскопічного дослідження СОС у нормальному стані ознак деструкції не помічено, середні значення КПС у середньому становили  $(68,24 \pm 1,5)$  мл / (хв · 100 г тканини), що було прийнято за контрольну величину (100%). Динаміка змін макроскопічних уражень СОС та КПС щурів усіх експериментальних груп представлена на рис. 2. Зауважено, що зміни регіонального кровопостачання СОС були односпрямованими з морфологічними трансформаціями епітеліального бар'єру стравоходу. У тварин з капсаїциновою денервацією виявляли великі виразки, що проникали на різну глибину, а також ділянки некрозу з крововиливами. У двох щурів із цієї групи констатовано перфорації стравоходу та ознаки медіастиніту. Ці зміни підтверджують вплив CGRP на модифікацію синтезу цитопротекторних простагландинів. Блокада капсаїцином нейрогуморальної відповіді призвела до посилення агресивного впливу та сповільнення локального кровообігу в мікросудинах, що впливає на трофічні процеси та зумовлює появу осередків деструкції

СОС, а також порушення антирефлюксного бар'єру та кліренсу стравоходу. У IV групі засвідчено виразний цитопротекторний вплив мелатоніну, що збігається з показниками серії А. У IV групі тварин з видаленими слинними залозами констатували чіткі ознаки цитоагресії, що виявилися у зростанні середнього МІ. Причому у 2 тварин перфузію припинено завчасно з огляду на неспокійну поведінку. Після реєстрації КПС їм було зроблено евтаназію введенням летальної дози пентобарбіталу і виявлено перфорацію стравоходу та шлунка, ознаки внутрішньої кровотечі. Такі деструктивні вияви потрактовано як зниження резистентності епітеліального бар'єру за рахунок ослаблення покривного шару СОС, який захищає від муколітичного впливу соляної кислоти і пепсину, а також браком цитопротекторного впливу факторів росту та ендотеліальною дисфункцією [10]. У тварин VI групи після сіалоаденоектомії, проте з корекцією EGF, зареєстровано збільшення КПС та зменшення деструктивних змін порівняно з V групою, тоді як цитолітичні зміни були подібними до таких II групи.

Під час аналізу гістологічних змін СОС тварин у обох серіях досліджень виявляли виразні альтернативні та гіперпластичні зміни паренхіматозних елементів і гемодинамічні зміни у підлеглій стромі порівняно з інтактними тваринами (рис. 3). За літературними даними, біліарний характер ураження СОС характеризується зміною топології клітинної поверхні, зниженням її адгезивних властивостей, а також модифікацією морфофункціональної активності клітинних органел [2, 17]. У IV групі серії А були виразні деструктивні зміни з імбібіцією жовчю підслизового шару. Зафіксовано множинні фокальні некрози, ерозії, периваскулярні крововиливи та лейкоцитарні інфільтрати. Причому такі зміни були значнішими, ніж у тварин II групи. У процесі оцінки уражень СОС у се-

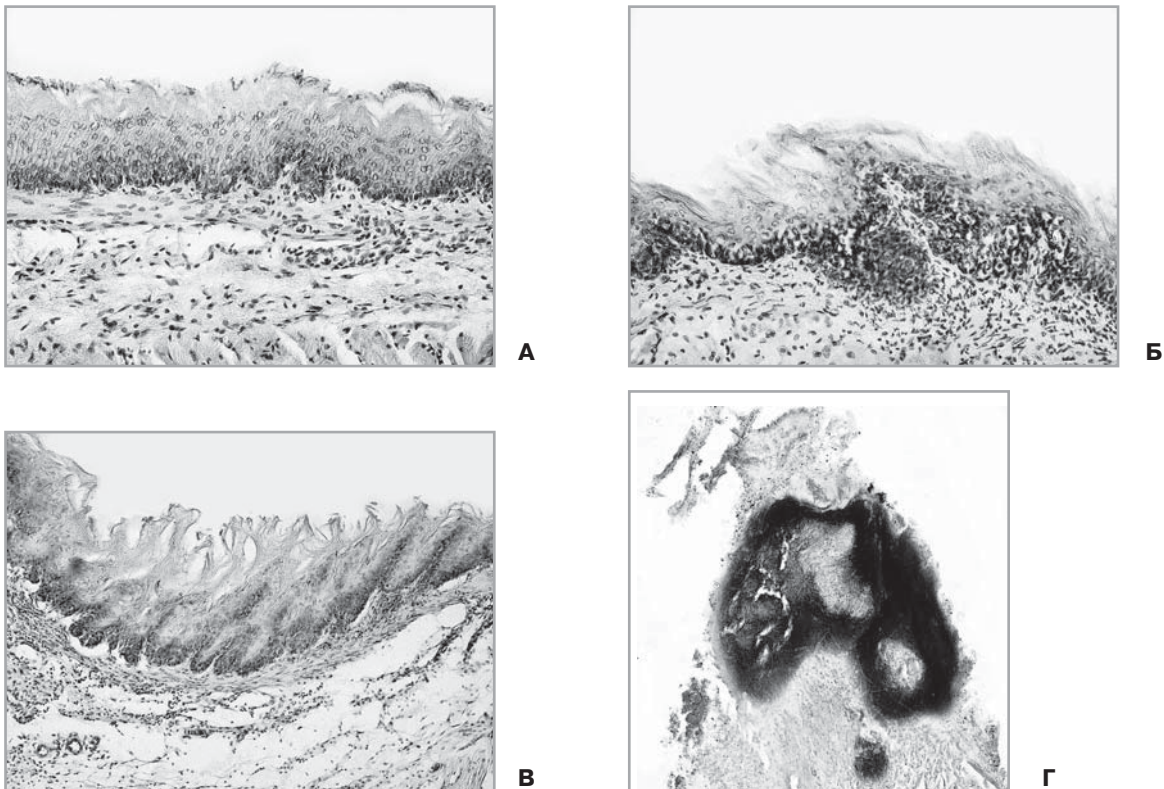
## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рис. 2. Оцінка макроскопічних ушкоджень слизової оболонки та стану кровоплину стравоходу у щурів серії досліджень Б у моделі кислотного пошкодження, що отримували плацебо, капсаїцинову денервацію, сіалоаденоектомію (CAE) або сіалоаденоектомію з уведенням епідермального фактора росту (EGF),  $M \pm SEM$ ,  $n = 10$**

\*  $P < 0,05$  порівняно з I групою (перфузія плацебо); апостеріорний тест; критерій Ньюмена – Кейлса для даних кровоплину стравоходу;

+  $P < 0,05$  порівняно з I групою; апостеріорний тест; критерій Ньюмена – Кейлса для даних середнього індексу макроскопічних ушкоджень стравоходу



**Рис. 3. Динаміка змін епітеліального бар'єра стравоходу щурів різних експериментальних груп**  
 А – слизова оболонка нижньої третини стравоходу, ознак деструкції не помічено (I група, контроль, серія А досліджень); ГЕ  $\times 200$ .

Б – ознаки балонної дистрофії, поверхнева ерозія, ознаки розшарування (II група, серія А досліджень); ГЕ  $\times 200$ .

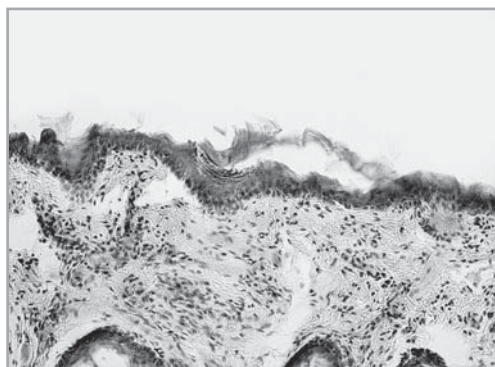
В – базальна гіперплазія, акантоз, інтенсивна лейкоцитарна інфільтрація, виразка (IV група, серія А досліджень); ГЕ  $\times 100$ .

Г – ділянка некрозу та імбібіції жовчю підслизового шару (V група, серія досліджень Б); ГЕ  $\times 100$

рії досліджень Б встановлено найвиразніші зміни у тварин III та V груп. Вони виявлялися виразково-ерозивними порушеннями з численними фігурами мітозів, гіперхромією ядер та формуванням акантотичних тяжів. У підлеглих до епітеліального бар'єру шарах виявлено крововиливи, ушкодження судин та мікротромби. Змодельовані умови (капсаїцинова денервація та видалення слинних залоз) призвели до послаблення слизово-гідробікарбонатного бар'єру, порушення гідрофобних властивостей апікальних мембран епітеліоцитів не лише СОС, а й слизової оболонки ротової порожнини (рис. 4 і 5), тоді як в інших групах такого не спостерігалось.

Отримані результати вказують на важливу роль інших біорегуляторів слини у забезпеченні езофагопротекції. Відомо, що у ротовій порожнині NO утворюється ацинарними клітинами слинних залоз та ендотелієм судинного русла внаслідок стимулювання специфічних рецепторів та  $Ca^{2+}$ -залежного гомеостазу, а видалення слинних залоз призвело до порушення цілісності епітеліального бар'єра ясен і язика, а також ентеросаліваційної рециркуляції нітратів [4, 15]. Ендогенно утворений NO володіє виразними вазотропним, антикоагуляційним, антипроліферативним, протизапальним ефектами. Саме цей молеку-

лярний чинник реалізує пристосувальний механізм, який дає змогу СОС «пережити» несприятливі умови і відновити свої функціональні можливості, водночас моделюючи інші цитопротекторні реакції. Отримані результати не засвідчили істотної різниці КПС у тварин III і V груп, хоча інші дослідники вказують на виразний вплив такого чинника на рухову функцію стравоходу і шлунка, поліпшення регіонального кровопостачання та важливу його роль у етіопатогенезі хвороб цих органів [16, 20].



А



Б



Б



Б

**Рис. 4. Динаміка змін епітеліального бар'єра ясен щурів різних експериментальних груп**

А — вогнищевий акантоз, злущення рогового шару (III група, серія Б досліджень), ГЕ × 200.

Б — акантоз, фігури мітозів, поверхнева ерозія (V група, серія Б досліджень), ГЕ × 200

**Рис. 5. Динаміка змін епітеліального бар'єра язика щурів різних експериментальних груп**

А — розшарування, злущення рогового шару (III група, серія Б досліджень), ГЕ × 200.

Б — розшарування епітеліальних шарів, застій, лейкоцитарна інфільтрація (V група, серія Б досліджень), ГЕ × 200.

В — виразка вкрита ексудатом, інтенсивна лейкоцитарна інфільтрація (V група, серія Б досліджень), ГЕ × 200

Таким чином, у нашому дослідженні простежено модифікацію езофагопротекції за умов експериментального кислотного та алкалічного пошкоджувального впливу та моделювання паракринного контура нейрогуморальних зв'язків капсаїциновою денервацією за участі біорегуляторів слини.

#### Висновки

Встановлено, що ефективна езофагопротекція здійснюється через посилення ендотеліопосередкованого вивільнення NO, змінюючи реактивність локальних судин у бік вазодилатації та активування синтезу цитопротекторних простаноїдів. Біорегулятори слини відіграють провідну роль у формуванні резистентності епітеліального бар'єра стравоходу. Фізіологічні концентрації NO, які продукуються енте-росаліварною рециркуляцією нітратів та конститу-

тивними ізоформами NO-синтази є головними ефективними чинниками, що підтримують функціональну цілісність СОС і мікроциркуляцію у межах норми. Застосування CGRP та призначення мелатоніну є виправданими для підвищення резистентності СОС. Отримані результати спонукають до подальших досліджень, а саме — як трансформуватиметься стан СОС та КПС у разі зміни люмінального вмісту нітритів. Розкриття фундаментальних механізмів езофагопротекції відкриває перспективу для клінічних досліджень та оптимізації лікування ГЕРХ.

*Дослідження виконано завдяки програмі ЮНЕСКО та кафедри фізіології Ягеллонського університету (Краків, Польща). Висловлюю щире подяку проф. С.І. Контуреку, проф. В.В. Павліку, проф. Т. Бжозовському та д-ру З. Слівовському за допомогу.*

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bhat Y.M., Bielefeldt K. Capsaicin receptor (TRPV1) and non-erosive reflux disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— 18 (3).— P 263—270.
2. Boni L., Benevento A., Shimi S.M., Cuschieri A. Free radical production in the esophago-gastro-duodenal mucosa in response to acid and bile // *Dis. Esophagus.*— 2006.— 19 (2).— P. 99—104.
3. Bortolotti M. Esophageal mucosa resistance: the «Cinderella» of GERD pathophysiological research // *Gastroenterology.*— 2003.— 125 (5).— P. 1558—1559.
4. Bove M., Ruth M., Lundell L., Ny L. Epithelial barrier integrity and intraluminal nitric oxide production in response to acid perfusion of the ferret oesophagus // *Acta Physiol. Scand.*— 2005.— 183 (2).— P. 211—218.
5. Brzozowska I., Konturek P.C., Brzozowski T. et al. Role of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and gastrin in acceleration of ulcer healing by melatonin and its precursor, L-tryptophan // *J. Pineal. Res.*— 2002.— 3.— P. 149—162.
6. Casselbrant A., Pettersson A., Fandriks L. Oesophageal Intraluminal Nitric Oxide Facilitates the Acid-Induced Oesophago-Salivary Reflex // *Scand. J. Gastr.*— 2003.— 38.— P. 3235—3238.
7. Diaz Del Consuelo I., Pizzolato G.P., Falson F. et al. Evaluation of pig esophageal mucosa as a permeability barrier model for buccal tissue // *J. Pharm. Sci.*— 2005.— 94 (12).— P. 2777—2788.
8. Eckley C.A., Michelsohn N., Rizzo L.V. et al. Salivary epidermal growth factor concentration in adults with reflux laryngitis // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*— 2004.— 131 (4).— P. 401—406.
9. Fujiwara Y., Higuchi K., Hamaguchi M. et al. Increased expression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptors in rat chronic reflux esophagitis // *J. Gastr&Hepatol.*— 2004.— 19 (5).— P. 521—527.
10. Guh J.Y., Chen H.C., Chuang L.Y. et al. Significance of salivary epidermal growth factor in peptic ulcer disease in hemodialysis patients // *Nephron.*— 2001.— 87 (2).— P. 134—138.
11. Jaworski T., Majewski M., Sarosiek I. et al. Significant enhancement of salivary protective components in males with chronic heartburn symptomatology: a new insight into the balance between aggressive factors and protective mechanisms // *Gastroenterology.*— 2006.— 130 (4).— Suppl 2.— P. A-399.
12. Kongara K., Soffer E.E. Saliva and esophageal protection // *Am J. Gastr.*— 1999.— 94 (6).— P. 1446—1452.
13. Konturek P.C., Brzozowski T., Burnat G. et al. Role of brain-gut axis in healing of gastric ulcers // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2004.— 55 (1 Pt 2).— P. 179—192.
14. Li Y., Wo J.M., Su R.R. et al. Esophageal injury with external esophageal perfusion // *J. Surg. Res.*— 2005.— 129 (1).— P. 107—113.
15. Manning J.J., Wirz A., McColl K.E.L. Chemicals formed from the gastric acidification of salivary nitrite influence esophageal and gastric function // *J. Pharmacol. Sci.*— 2006.— 100.— Suppl 1.— P. A 109.
16. Nagy G. Role of saliva, salivary glands and epidermal growth factor (EGF) on oral wound healing // *Fogorv Sz.*— 2003.— 96 (1).— P. 17—20.
17. Naito Y., Uchiyama K., Kuroda M. et al. Role of pancreatic trypsin in chronic esophagitis induced by gastroduodenal reflux in rats // *J. Gastroenterol.*— 2006.— 41 (3).— P. 198—208.
18. Sean A. et al. Salivary mucin: a factor in the lower prevalence of gastroesophageal reflux disease in African-Americans? // *Am. J. Gastr.*— 2005.— 95 (11).— P. 3064—3070.
19. Shafik A., El-Sibai O., Shafik A.A., Mostafa R. Effect of topical esophageal acidification on salivary secretion: Identification of the mechanism of action // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2005.— 20 (12).— P. 1935—1939.
20. Suzuki H., Iijima K., Moriya A. et al. Conditions for acid catalysed luminal nitrosation are maximal at the gastric cardia // *Gut.*— 2003.— 52.— P. 1095—1101.
21. Urita Y., Ishihara S., Arai K. et al. Salivary gland scintigraphy in gastro-esophageal reflux disease // *Gastroenterology.*— 2006.— 130 (4).— Suppl 2.— P. A-398.
22. Yoshida N., Yoshikawa T. Defense mechanism of the esophageal mucosa and esophageal inflammation // *J. Gastroenterol.*— 2003.— 38 (15).— P. 31—34.

**РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ СЛЮНЫ  
В ФОРМИРОВАНИИ ЭСОФАГОПРОТЕКЦИИ  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПИЩЕВОДА**

**О.С. Заячковская**

Рассмотрены механизмы цитопротекции слизистой оболочки пищевода в условиях экспериментального кислотного и щелоческого повреждений пищевода различного генеза. Выявили морфофункциональные изменения и модификацию кровотока слизистой оболочки пищевода в условиях модификаций повреждающего влияния и коррекции мелатонином.

**THE ROLE OF SALIVARY ENDOGENIC BIOREGULATORS  
IN THE FORMATION ESOPHAGOPROTECTION AT EXPERIMENTAL INJURY OF THE ESOPHAGUS**

**O.S. Zayachkivska**

The mechanisms of the salivary endogenic bioregulator cytoprotective action on the rat esophageal mucosa in the acidic and alkaline esophageal experimental injury models have been investigated. The development of the morpho-functional changes and modification of the blood flow on esophageal epithelial mucosa in conditions of the damaging factors' modification and corrective melatonin administration have been revealed.