

Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, И.Н. Вискова, С.А. Колесов, Л.В. Коркоташвили, Н.Ю. Широкова, Н.Ю. Канькова

Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии, Российская Федерация

Изменение содержания эпидермального фактора роста в сыворотке крови, слюне и желудочном соке при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей

36

Цель работы: изучение содержания эпидермального фактора роста (ЭФР) в биосредах организма у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от фазы заболевания и различных вариантов его течения. **Материалы и методы:** работа выполнена на базе Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии (Нижний Новгород, Россия). Под наблюдением находилось 92 ребенка с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в возрасте от 8 до 17 лет. Эндоскопическое исследование выполнялось с использованием эндоскопов Pentax типа FG-24V. Определение ЭФР проводилось в сыворотке крови, желудочном соке и секрете ротовой полости методом ИФА с использованием наборов Human EGF (США). **Результаты.** Выявлены особенности изменений уровня ЭФР в биосредах организма в зависимости от фазы заболевания. При обострении язвенной болезни (при наличии язвенных дефектов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки) регистрировались наиболее высокие показатели ЭФР, в фазу ремиссии (по мере заживления язвенных дефектов слизистой) отмечалось снижение данного ростового фактора, при этом в желудочном соке он не достигал нормальных значений. Установлены отличия содержания ЭФР в биосредах организма при различных вариантах течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. При неблагоприятном течении заболевания (частых рецидивах, формировании рубцово-язвенной деформации) отмечалось самое низкое содержание ЭФР как в крови, так и в желудочном соке и слюне, что может служить прогностическим критерием.

Ключевые слова: язвенная болезнь, дети, эпидермальный фактор роста.
(Вестник РАМН. 2013; 12: 36–40)

Введение

В настоящее время проблема язвенной болезни не утратила своего значения в детской гастроэнтерологии в связи с достаточно высоким уровнем ее распространенности, рецидивирующим характером течения, возможностью развития жизнеугрожающих осложнений. Дальнейшее изучение механизмов формирования и про-

грессирования данной патологии является актуальной задачей.

В последние годы большое число работ посвящено изучению свойств и функций цитокиновой сети. Исследуют влияние экспрессии цитокинов на развитие и прогрессирование патологических процессов при гастродуоденальных заболеваниях, в т.ч. и при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) [1–5].

Ye.A. Zhukova, T.A. Vidmanova, I.N. Viskova, S.A. Kolesov, L.V. Korkotashvili, N.Ju. Kankova

Nizhniy Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology, Russian Federation

Changes of Epidermal Growth Factor Level in Blood Serum, Saliva and Gastric Juice in Children with Duodenal Ulcer

Aim: the aim of our study is to investigate EGF content in biological mediums in children with duodenum ulcer depending on phase of the disease and different variants of its course. **Materials and methods:** the present study was performed in Federal State Establishment «Nizhniy Novgorod Research Institute of Children Gastroenterology», Nizhniy Novgorod, Russia. 92 children, between the ages of 8 to 17, with duodenum ulcer were under observation. Endoscopy was performed by Pentax endoscope (FG-24V). EGF detection was performed in blood serum, gastric juice and saliva by ELISA method with Human EGF Kit, «Invitrogen», USA. **Results:** the peculiarities of EGF level changes in human biological mediums, depending on phase of the disease. The highest EGF level was detected with acute peptic ulcer in the presence of ulcerous defects. EGF level increasing was marked out in the remission phase as ulcerous defects healing, and it didn't reach normal values in gastric juice. EGF content changes in biological mediums were revealed with different variants of duodenum ulcer clinical course in children. The lowest EGF level was marked out in blood, saliva and gastric juice with unfavorable course of the disease (frequent relapses, cicatricial-ulcerous strains formation), which can serve as a prognostic factor.

Key words: duodenal ulcer, children, epidermal growth factor.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 12: 36–40)

Механизмы регуляции восстановительных процессов в гастродуоденальной слизистой оболочке осуществляются под контролем цитокинов, относящихся к группе ростовых факторов. Одним из них является эпидермальный фактор роста (ЭФР). ЭФР индуцирует пролиферацию клеток, участвует в регуляции их дифференцировки, способствует образованию сосудов. ЭФР определяется во многих тканях и практически во всех биологических жидкостях, причем наиболее высока его концентрация в слюне, моче, желудочном соке, семенной жидкости, грудном молоке. При гастрите и язвенной болезни, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нарушение целостности эпителия слизистой оболочки ведет к повышенному выбросу ЭФР и экспрессии ЭФР-рецепторов. При этом происходят репаративные процессы [6–10].

С другой стороны, существует мнение, что *H. pylori* блокирует ЭФР-рецепторы, а это может приводить к снижению интенсивности пролиферации, задержке репаративных процессов и, как следствие, способствовать неблагоприятному течению заболевания [9].

До настоящего времени остаются неизученными нарушения содержания ЭФР при язвенной болезни у детей.

Цель исследования: изучение содержания эпидермального фактора роста в крови и пищеварительных секретах в зависимости от фазы и характера течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей.

Пациенты и методы

Участники исследования

Работа выполнена на базе ФГБУ «ННИИДГ» МЗ РФ. В проспективном открытом исследовании участвовали 92 ребенка в возрасте от 8 до 17 лет с диагнозом «Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки». Все пациенты и их родители дали информированное согласие на проведение обследования и использование их медицинской документации. Работа проведена с одобрения Локального этического комитета.

Для постановки диагноза использовали классификацию язвенной болезни у детей А.В. Мазурина и соавт. [11], в соответствии с которой определяли:

- клинико-эндоскопическую стадию (I — свежая язва, II — начало эпителизации язвенного дефекта, III — заживление язвенного дефекта при сохраняющемся дуодените, IV — клинико-эндоскопическая ремиссия);
- фазу (обострение, неполная клиническая ремиссия, клиническая ремиссия);
- локализацию язвы (двенадцатиперстная кишка — луковица или постбульбарный отдел, двойная локализация);
- форму (неосложненная, осложненная).

Также оценивали характер течения заболевания: выделяли впервые выявленную язвенную болезнь и рецидивирующее течение (обострения 2 раза в год и чаще).

Методы исследования

Всем больным для верификации диагноза проводили эндоскопическое исследование по общепринятой методике с применением гибких эндоскопов PENTAX типа FG-24V. Оценивали состояние слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с определением степени выраженности воспалительных изменений, локализации и стадии развития язвенных дефектов, наличия рубцовой деформации. При этом отдельным больным выполняли прицельную биопсию слизистой оболочки антрального отдела желудка и луковицы

двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием, а также выявлением *H. pylori* по модифицированному методу Гимзе и посредством уреазного экспресс-теста. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки оценивали по степени выраженности воспаления, активности процесса и глубине поражения слизистой оболочки согласно соответствующему разделу «Рабочей классификации хронического гастрита, дуоденита, гастродуоденита у детей» [12].

Исследование уровня ЭФР проводили в сыворотке крови, желудочном соке и секрете ротовой полости. Диагностические манипуляции выполняли утром натощак, слюну собирали до чистки зубов и полоскания рта. Исследование содержания ЭФР осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Human EGF (Invitrogen, США). Полученные результаты сопоставляли с аналогичными показателями, разработанными на основании обследования детей 1–2-й групп здоровья и условно принятыми за норму.

Статистическая обработка данных

Анализ данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6.1 for Windows XP (Statsoft Inc., США). Описательная статистика признака включала среднее значение (M), ошибку средней величины (m). Для сравнения показателей между группами применяли критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Больные язвенной болезнью были разделены на 2 группы: у 53 человек было зарегистрировано обострение заболевания (язвенные дефекты в стадии I–II), и 39 детей имели фазу неполной клинической ремиссии (язвенные дефекты в стадии III, IV).

У 30 больных в фазу обострения и у 19 детей в фазу неполной клинической ремиссии проводили морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки.

Установлено, что лимфоплазмоцитарная инфильтрация в поверхностных отделах собственной пластинки слизистой оболочки антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки сильной и средней степени имела место у 25 (83%) и 29 (97%) больных, соответственно. Активность сильной и средней степени обнаружена у 18 (60%) пациентов в антральном отделе желудка и у 8 человек (27%) в луковице двенадцатиперстной кишки. Диффузный гастрит и дуоденит определен у 19 (64%) и 28 (93%) пациентов, соответственно.

У детей с язвенной болезнью в фазе неполной клинической ремиссии, несмотря на меньшую выраженность воспалительных изменений гастродуоденальной слизистой оболочки и отсутствие «свежих» язвенных дефектов по данным эндоскопии, при изучении биоптатов антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки отмечалась лишь слабая положительная динамика гистологических изменений. Так, лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки антрального отдела желудка зарегистрирована у 14 из 19 (74%) больных, аналогичные изменения в луковице диагностированы у 17 (89%) детей. В антруме у 11 (57%) больных обнаружено сохранение сильной и средней степени активности, в дуоденальной слизистой оболочке степень нейтро-

фильной инфильтрации сохранялась на прежнем уровне у 26% детей. Диффузный характер воспаления в данных отделах желудка и двенадцатиперстной кишки установлен у 10 (53%) и 17 (90%) пациентов, соответственно.

При анализе содержания ЭФР в фазу обострения язвенной болезни обращало на себя внимание выраженное увеличение его концентрации во всех исследуемых биосубстратах по сравнению со здоровыми детьми (табл. 1). Следует отметить, что при наличии язвенных дефектов в луковице двенадцатиперстной кишки при сравнении концентрации ЭФР в изучаемых биосубстратах выявлено значительное повышение разницы показателей в сыворотке крови и желудочном соке ($p = 0,001$), чего не наблюдали у здоровых детей. Абсолютные же значения ЭФР оставались наиболее высокими в секрете ротовой полости ($p = 0,001$ по сравнению с другими субстратами). Кроме того, обнаружена положительная корреляция между его содержанием в сыворотке крови и желудочном соке ($r = 0,64$; $p = 0,042$), в последнем и слюне ($r = 0,65$; $p = 0,034$), в сыворотке крови и секрете ротовой полости ($r = 0,35$; $p = 0,044$).

У детей с ЯБДК в фазе неполной клинической ремиссии по сравнению с фазой обострения происходило снижение значений ЭФР разной степени выраженности во всех исследуемых биосубстратах. Так, в сыворотке крови содержание уменьшилось до $441,73 \pm 52,19$ пг/мл ($p = 0,027$), приблизившись при этом к норме ($p = 0,18$). В желудочном соке уровень ЭФР снизился незначительно по сравнению с обострением — до $997,64 \pm 103,21$ пг/мл ($p = 0,26$) — и оставался существенно выше относительно данного параметра у здоровых детей ($p = 0,016$). В секрете ротовой полости его динамика имела сходство с таковой в сыворотке крови: наблюдали выраженное снижение показателя до $1504,11 \pm 183,57$ пг/мл ($p = 0,044$), что соответствовало норме ($p = 0,23$). Следует отметить, что при отсутствии деструктивного процесса в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки корреляция между содержанием ЭФР в разных биологических субстратах сохранялась лишь в желудочном соке и секрете ротовой

полости ($r = 0,34$; $p = 0,047$), а в сыворотке крови, желудочном соке или секрете ротовой полости отсутствовала.

У обследованных детей был проведен анализ изменения содержания ЭФР в сыворотке крови, желудочном соке, секрете ротовой полости в зависимости от характера течения заболевания.

Дети с наличием язвенного дефекта ($n = 53$) были разделены на 2 группы: с впервые выявленным заболеванием ($n = 29$) и с рецидивирующим его течением ($n = 24$). Частота встречаемости стадий развития язвенных дефектов была сопоставимой. Различия значений ЭФР в биосредах организма представлены в табл. 2. У пациентов с впервые диагностированной ЯБДК отмечено наиболее существенное повышение концентрации ЭФР во всех исследуемых биологических субстратах по сравнению с нормой. Так, повышение данного показателя в 2,5 раза ($p = 0,001$) по сравнению с нормальным наблюдали в сыворотке крови, в желудочном соке и секрете ротовой полости разница составляла, соответственно, 3,1 и 2,8 раза ($p = 0,009$ и $p = 0,004$). При рецидивах заболевания содержание ЭФР было достоверно ниже, чем у больных 1-й группы в аналогичных биосредах ($p = 0,017$, $p = 0,004$ и $p = 0,003$, соответственно), однако существенно превышало нормальные значения ($p = 0,035$, $p = 0,037$ и $p = 0,008$, соответственно), в частности в сыворотке крови — в 1,7 раза.

Также среди детей с обострением ЯБДК были выделены группы пациентов, у которых впоследствии формировалась рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки ($n = 24$) и с заживлением язвенного дефекта без деформации ($n = 29$). Данные об особенностях изменений ЭФР в биосредах организма у этих больных отражены в табл. 3. Установлено, что при имеющейся рубцовой деформации уровень ЭФР в сыворотке крови и желудочном соке был значительно ниже, чем у больных без нее ($p = 0,003$ и $p = 0,002$, соответственно). Причем его содержание в сыворотке крови в первом случае превышало норму лишь незначительно — в 1,4 раза ($p = 0,11$), тогда как этот же показатель в отсутствие деформации был больше нормы в 2,2 раза ($p = 0,002$). В желудочном

38

Таблица 1. Содержание эпидермального фактора роста в биосредах организма в зависимости от фазы язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей, $M \pm m$

Группы детей		Здоровые дети	ЯБДК		p		
			Обострение	Неполная клин. ремиссия			
		1	2	3	1–2	1–3	2–3
ЭФР, пг/мл	Сыворотка крови	$n = 15$ $305,65 \pm 64,11$	$n = 53$ $638,25 \pm 64,37$	$n = 39$ $441,73 \pm 52,19$	0,019	0,18	0,027
	Желудочный сок	$n = 12$ $475,43 \pm 95,74$	$n = 51$ $1217,48 \pm 146,54$	$n = 38$ $997,64 \pm 103,21$	0,031	0,016	0,26
	Секрет ротовой полости	$n = 15$ $1042,18 \pm 203,82$	$n = 53$ $2085,68 \pm 201,89$	$n = 39$ $1504,11 \pm 183,55$	0,01	0,23	0,042

Примечание (здесь и в табл. 2 и 3). p — достоверность различий между группами, n — число наблюдений.

Таблица 2. Содержание эпидермального фактора роста в биосредах организма при различных вариантах течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у обследованных детей, $M \pm m$

Группы детей		Здоровые дети	ЯБДК		p		
			Впервые выявленная	Рецидивирующее течение			
		1	2	3	1–2	1–3	2–3
ЭФР, пг/мл	Сыворотка крови	$n = 15$ $305,65 \pm 64,11$	$n = 29$ $751,47 \pm 68,25$	$n = 24$ $520,73 \pm 61,13$	0,001	0,035	0,017
	Желудочный сок	$n = 12$ $475,43 \pm 95,74$	$n = 28$ $1504,98 \pm 211,46$	$n = 23$ $769,12 \pm 78,01$	0,009	0,037	0,004
	Секрет ротовой полости	$n = 15$ $1042,18 \pm 203,82$	$n = 29$ $2949,37 \pm 342,15$	$n = 24$ $1753,69 \pm 136,72$	0,000	0,005	0,004

Таблица 3. Содержание эпидермального фактора роста в биосредах организма в зависимости от наличия рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки у обследованных детей, М±m

Группы детей		Здоровые дети		ЯБДК		p		
				С рубцовой деформацией	Без деформации			
		1	2	3	1–2	1–3	2–3	
ЭФР, пг/мл	Сыворотка крови	n=15 305,65±64,11	n=24 423,55±40,17	n=29 682,87±67,02	0,11	0,002	0,003	
	Желудочный сок	n=12 475,43±95,74	n=25 756,38±69,85	n=26 1264,21±138,32	0,032	0,003	0,002	
	Секрет ротовой полости	n=15 1042,18±203,82	n=24 1927,64±141,33	n=29 2159,82±154,97	0,002	0,001	0,28	

соке значения ЭФР у всех пациентов с язвенной болезнью оказались достоверно выше, чем у здоровых ($p = 0,032$ и $p = 0,003$, соответственно). В секрете ротовой полости также при выраженном повышении его содержания по сравнению с нормой ($p = 0,002$, $p = 0,001$) зависимости этого показателя от наличия рубцовой деформации установлено не было ($p = 0,28$).

Обсуждение

Характер динамики ЭФР в фазу обострения ЯБДК можно объяснить происходящими в организме патологическими изменениями. С одной стороны, при наличии острого воспалительно-деструктивного процесса в гастродуоденальной слизистой оболочке значительное увеличение концентрации ЭФР как в пищеварительных секретах, так и в сыворотке крови, возможно, свидетельствует о единстве механизмов повышения продукции ростового фактора эпителиальными клетками пищеварительного тракта, эндотелием сосудов и клетками местного мононуклеарного инфильтрата. С другой, высокое содержание в желудочном соке и наибольшие темпы выработки ЭФР именно на местном уровне вполне закономерны, поскольку существует необходимость локализовать воспаление и ликвидировать дефекты слизистой оболочки путем усиления в ней пролиферативных процессов. По данным литературы, роль повышенной продукции ЭФР в стимуляции пролиферации и заживлении язвенных дефектов была показана только у взрослых пациентов с ЯБДК [13] и в экспериментальных работах [14].

У детей при неполной клинической ремиссии язвенной болезни имело место восстановление нормальных значений ЭФР в сыворотке крови и слюне, тогда как в желудочном соке его цифры по-прежнему оставались высокими. Это может быть обусловлено особенностями течения патологического процесса в данную фазу заболевания. У таких детей благодаря регенерации эпителия, эндотелия, соединительно-тканых и других клеточных структур происходит заживление дефектов слизистой оболочки, уменьшение проявлений ее неспецифического воспаления, что было подтверждено при проведении эндоскопического обследования наблюдаемых. Таким образом, снижается потребность в таких интенсивных темпах пролиферации клеток гастродуоденальной слизистой оболочки, которые были необходимы при обострении заболевания, и, видимо, поэтому уменьшается продукция ЭФР, а соответственно, и его концентрация во всех биологических средах организма. Более высокие значения ЭФР в желудочном соке относительно других исследуемых биосубстратов могут быть обусловлены сохраняющимися воспалительными инфильтративными

изменениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, которые в условиях отсутствия адекватного лечения и продолжения течения *H. pylori*-инфекции имели место при гистологической оценке биоптатов слизистой оболочки у больных с неполной клинической ремиссией ЯБДК. Аналогичные взаимосвязи ЭФР с состоянием слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при текущей *H. pylori*-инфекции были получены в терапевтических исследованиях [15].

У детей с ЯБДК повторные обострения заболевания ассоциировались с минимальным повышением концентрации ЭФР во всех биологических средах организма. Можно предположить, что, с одной стороны, длительное рецидивирующее течение язвенной болезни приводит к нарушениям в системе регуляции пролиферативных процессов в гастродуоденальной слизистой оболочке, что проявляется снижением уровня ЭФР в биосредах организма. С другой, изначально недостаточно высокая продукция этого эндогенного регулятора пролиферации может способствовать тому, что заболевание приобретает рецидивирующий характер течения.

Наличие рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки у пациентов с язвенной болезнью ассоциировалось с более низкими цифрами ЭФР в сыворотке крови и в желудочном соке. Вариант течения ЯБДК с формированием рубцовой деформации клинически считается менее благоприятным. Такой исход возможен при заживлении язвенных дефектов больших размеров, образующихся при наличии значительных нарушений регенеративных процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной области. Восстановление структуры и функций слизистой оболочки происходит под воздействием множества эндогенных факторов, одним из которых является стимулирующий клеточную пролиферацию и дифференцировку ЭФР. Именно поэтому в условиях более низкого его содержания как на местном, так и на организменном уровне может повышаться вероятность возникновения деформации при рубцевании язвенного дефекта слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки.

Установленные закономерности изменений ЭФР у детей с ЯБДК можно использовать с практической целью при скрининг-диагностике и прогнозировании течения заболевания. Показано, что его уровень в сыворотке крови значительно ниже в случаях неблагоприятных вариантов течения язвенной болезни: рецидивирования, формирования рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки. Так, несмотря на наличие обострения при рецидивах ЯБДК, ЭФР сыворотки крови превышал норму всего в 1,7 раза, при рубцовой деформации — лишь в 1,4 раза. Напротив, в случае отсутствия неблагоприятного фона ЭФР сыворотки крови у пациентов

с наличием деструктивного процесса в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки был выше, чем у здоровых, более чем в 2 раза. Следовательно, у детей с ЯБДК в фазе обострения оценка степени повышения уровня ЭФР в сыворотке крови может служить критерием определения характера течения и прогноза заболевания.

Закключение

У детей с ЯБДК имеются особенности изменений ЭФР в сыворотке крови, желудочном соке и секрете ротовой полости в зависимости от фазы и характера течения заболевания. Наиболее высокие показатели ЭФР во всех биосредах организма у детей регистрировали при

обострении язвенной болезни. При заживлении язвенных дефектов (в фазу неполной клинической ремиссии) значения данных параметров снижались. В меньшей степени это происходило в желудочном соке, по-видимому, за счет сохраняющихся воспалительных изменений в гастродуоденальной слизистой оболочке. При неблагоприятных вариантах течения заболевания (рецидивирование, формирование рубцовой деформации) отмечено минимальное повышение содержания ЭФР как в крови, так и в пищеварительных секретах, что, вероятно, является недостаточным для полноценного восстановления гастродуоденальной слизистой оболочки. Полученные данные могут быть использованы в качестве прогностического критерия течения данного заболевания у детей.

REFERENCES

- Maev I.V., Kucheryavii Yu.A., Oganessian T.S. *Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol – Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 2008; 5: 4–11.
- Chen A., Li C.N., Hsu P.I., Lai K.H., Tseng H.H., Hsu P.N., Lo G.H., Lo C.C., Lin C.K., Hwang I.R., Yamaoka Y., Chen H.C. Risks of interleukin-1 genetic polymorphisms and Helicobacter pylori infection in the development of gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20 (2): 203–211.
- Furuta T., El-Omar E.M., Xiao F., Shirai N., Takashima M., Sugimura H. Interleukin 1 β polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology*. 2002; 123 (1): 92–105.
- Playford R.Y., Ghosh S. Cytokines and growth modulators in intestinal inflammation and repair. *J. Pathol.* 2005; 205 (4): 417–425.
- Tsaregorodtseva T.M., Serova T.I. *Tsitokiny v gastroenterologii* [Cytokines in Gastroenterology]. Moscow, Anarkhazis, 2003. 96 p.
- Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. *Morfologicheskaya diagnostika boleznei zheludka i kishchnika* [Morphological Diagnostics of Stomach and Intestine Diseases]. Moscow, Triada-X, 1998. 496 p.
- Bondarenko O.Yu., Kogan E.A., Sklyanskaya O.A., Lapina T.L., Ivashkin V.T. *Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol – Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 2003; 6: 27–32.
- Kononov A.V. *Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol – Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 2006; 3: 12–16.
- Maev I.V., V'yuchnova E.S. *Diagnostika i lechenie yazvennoi zheludka i dvenadsatiperstnoi kishki: Uch. pos* [Diagnostics and Treatment of Stomach and Duodenum Ulcerous Disease: Manual]. Moscow, GOU VUNMTS MZ RF, 2003. 96 p.
- Konturek P.C. Physiological, immunohistochemical and molecular aspects of gastric adaptation to stress, aspirin and to H. pylori derived gastrotaxins. *J. Physiol. Pharmacol.* 1997; 48 (1): 3–42.
- Bolezni organov pishchevareniya u detei: Ruk-vo dlya vrachei. Pod red. A.V. Mazurina* [Diseases of Digestive Organs in Children: Guideline for Doctors. Edited by A.V. Mazurin]. Moscow, Meditsina, 1984. 656 p.
- Khronicheskii gastroduodenit i yazvennaya bolezni' u detei (diagnostika, terapiya, prognoz, profilaktika). Pod red. A.I. Volkova, E.I. Shabuninai* [Chronic Gastroduodenitis and Ulcerous Disease in Children (Diagnostics, Therapy, Prognosis and Prophylaxis). Edited by A.I. Volkov, E.A. Shabunina]. Nizhnii Novgorod, 2009. 99 p.
- Milani S., Calabro A. Role of growth factors and their receptors in gastric ulcer healing. *Microsc Res Tech.* 2001; 53 (5): 360–371.
- Chao J.C., Liu K.Y., Chen S.H., Fang C.L., Tsao C.W. Effect of oral epidermal growth factor on mucosal healing in rats with duodenal ulcer. *World J Gastroenterol.* 2003; 9 (10): 2261–2265.
- Konturek P.C., Bobrzynski A., Konturek S.J., Bielanski W., Fallner G., Kirchner T., Hahn E.G. Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha in duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia patients before and after Helicobacter pylori eradication. *Gut.* 1997; 40 (4): 463.

FOR CORRESPONDENCE

Zhukova Elena Aleksandrovna, PhD, Deputy Director for Research work of FSBI “Nizhnii Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology” of Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 22, Semashko Street, Nizhny Novgorod, RF, 603950, 22; **tel.:** +7 (831) 436-62-46; **e-mail:** zhulenn@mail.ru

Vidmanova Tat'yana Alekseevna, MD, Head of Clinic of Upper Parts of Digestive Tract Pathology of FSBI “Nizhnii Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology” of Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 22, Semashko Street, Nizhny Novgorod, RF, 603950, 22; **tel.:** +7 (831) 436-15-90; **e-mail:** talev2001@mail.ru

Viskova Irina Nikolaevna, postgraduate student of FSBI “Nizhnii Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology” of Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 22, Semashko Street, Nizhny Novgorod, RF, 603950, 22; **tel.:** +7 (831) 436-15-90; **e-mail:** niidg@mail.ru

Kolesov Sergei Alekseevich, MD, senior research scientist of Laboratorial and Diagnostic Department of FSBI “Nizhnii Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology” of Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 22, Semashko Street, Nizhny Novgorod, RF, 603950, 22; **tel.:** +7 (831) 436-54-60; **e-mail:** niidg@mail.ru

Korkotashvili Lyubov' Vasil'evna, MD, Head of Laboratorial and Diagnostic Department of FSBI “Nizhnii Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology” of Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 22, Semashko Street, Nizhny Novgorod, RF, 603950, 22; **tel.:** +7 (831) 436-54-60; **e-mail:** lvkor@inbox.ru

Shirokova Natal'ya Yur'evna, MD, senior research scientist of Morphology Group of the Laboratorial and Diagnostic Department of FSBI “Nizhnii Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology” of Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 22, Semashko Street, Nizhny Novgorod, RF, 603950, 22; **tel.:** +7 (831) 436-93-39; **e-mail:** niidg@mail.ru

Kan'kova Nelli Yur'evna, MD, research scientist of Clinic of Upper Parts of Digestive Tract Pathology of FSBI “Nizhnii Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology” of Ministry of Health, Russian Federation.

Address: 22, Semashko Street, Nizhny Novgorod, RF, 603950, 22; **tel.:** +7 (831) 436-15-90; **e-mail:** nelly.kankova@gmail.com