



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-219-11-112-119>

Современные аспекты вагус-индуцированной гастропротекции и ulcerogenesis при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А.
Ошский государственный университет, (Ош, Кыргызстан)

Для цитирования: Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Современные аспекты вагус-индуцированной гастропротекции и ulcerogenesis при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(11): 112–119. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-112-119

✉ Для переписки:
Юлдашев
Акмал Акбарович
akmal.
yuldashev.2017@list.ru

Юсупов Фуркат Абдулахатович, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии
Юлдашев Акмал Акбарович, Медицинский факультет, кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии

Резюме

Блуждающий нерв является незаменимым соединением между телом и мозгом, которое контролирует жизненно важные аспекты вегетативной физиологии, такие как дыхание, частота сердечных сокращений, кровяное давление и перистальтика кишечника, рефлексы, такие как кашель и глотание, а также поведение, связанное с выживанием, такое как прием пищи, питье и реакция на тошноту. Желудок имеет сложный нервный аппарат. Иннервация желудка обеспечивается как соматической, так и вегетативной нервной системой. Желудок получает иннервацию от блуждающего нерва и производные чревного сплетения (верхнее брыжеечное, желудочное, селезеночные, печеночные). Наибольшее влияние на работу желудка и кишечника оказывает блуждающий нерв. Блуждающий нерв самый длинный внутренностный нерв буквально блуждает по всему телу. Блуждающие нервы играют доминирующую роль в стимуляции желудочной секреции. Базальная или непрерывная секреция желудочного сока в норме у человека полностью обусловлена тоническими импульсами в блуждающих нервах.

EDN: ZRWMYN



Целью нашего обзора явилось выявление патогенетической роли блуждающего нерва при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: блуждающий нерв, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, патогенез

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Modern aspects of vagus-induced gastroprotection and ulcerogenesis in gastric and duodenal ulcers

F.A. Yusupov, A.A. Yuldashev

Osh State University, (Osh, Kyrgyzstan)

For citation: Yusupov F.A., Yuldashev A.A. Modern aspects of vagus-induced gastroprotection and ulcerogenesis in gastric and duodenal ulcers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(11): 112–119. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-112-119

✉ **Corresponding author:**

Akmal A. Yuldashev
akmal.

yuldashev.2017@list.ru

Furhat A. Yusupov, head of Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry ORCID: 0000-0003-0632-6653

Akmal A. Yuldashev, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; ORCID: 0000-0002-4179-9205

Summary

The vagus nerve is an essential connection between the body and the brain that controls vital aspects of autonomic physiology such as respiration, heart rate, blood pressure and intestinal motility, reflexes such as coughing and swallowing, and survival behaviors such as eating, drinking and response to nausea. The stomach has a complex nervous apparatus. The innervation of the stomach is provided by both the somatic and the autonomic nervous system. The stomach receives innervation from the vagus nerve and derivatives of the celiac plexus (superior mesenteric, gastric, splenic, hepatic). The vagus nerve has the greatest influence on the work of the stomach and intestines. The vagus nerve is the longest splanchnic nerve, literally wandering throughout the body. The vagus nerves play a dominant role in stimulating gastric secretion. The basal or continuous secretion of gastric juice in normal humans is entirely due to tonic impulses in the vagus nerves.

The purpose of our review was to identify the pathogenetic role of the vagus nerve in gastric and duodenal ulcers.

Keywords: vagus nerve, gastric ulcer, duodenal ulcer, pathogenesis

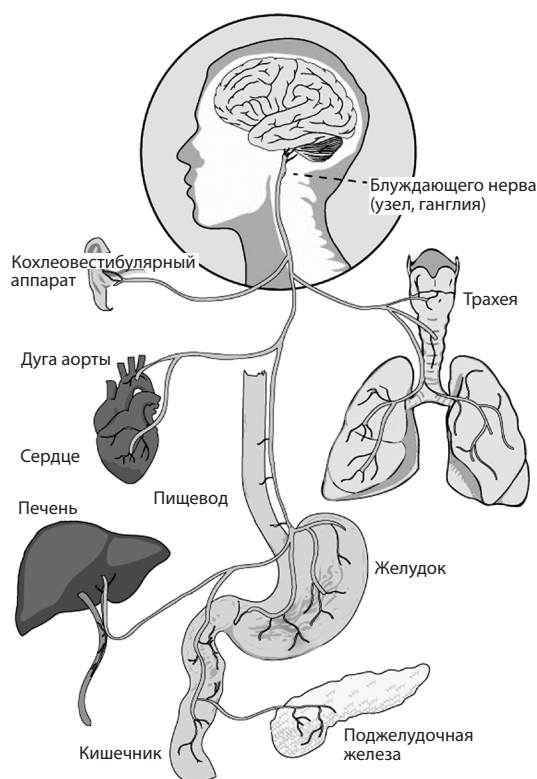
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Как только расширяется знания в области неврологии все больше становится очевидным доминирующее влияние нервной системы в патогенезе многих соматических заболеваний, особенно при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Лэнгли впервые ввел термин “автономная нервная система” в 1897 году для описания нервных волокон, которые иннервируют ткани, кроме скелетных мышц. Иннервация желудка осуществляется как на сегментарном, так и на центральном уровне [2]. Правую и левую блуждающие нервы обеспечивает парасимпатическую иннервацию желудка, а симпатическая обеспечивается от чревного ствола посредством верхнего и нижнего желудочного, печеночного, селезеночного и верхнего брыжеечного сплетения [3]. Блуждающий нерв обеспечивает один из основных сенсорных путей от тела к мозгу, который необходим как для жизни, так и для болезней. Нейроны блуждающего нерва составляют крошечную часть нервной системы, но они контролируют широкий спектр жизненно важных функций. Каждый сенсорный нейрон блуждающего нерва отходит от одного псевдоуниполярного аксона, который проецируется в обоих направлениях к телу и мозгу. На периферии блуждающий нерв

переходит в оболочку сонной артерии, где он проходит рядом с сонной артерией, отдавая основные ветви к шее, груди и животу. Нейроны блуждающего нерва иннервируют многие основные органы и ткани, включая сердце, легкие, желудок, кишечник, артерии, гортань, трахею, пищевод, печень, поджелудочную железу, щитовидную железу и ухо. В каждом органе-мишени сенсорные нейроны блуждающего нерва могут отображать множество терминалей с различной морфологией, размерами, молекулярными особенностями, взаимодействующими клеточными партнерами и анатомическим распределением, при этом каждый тип терминалов предположительно обнаруживает определенные сенсорные сигналы [4]. В центре аксоны блуждающего нерва проходят через череп через яремные отверстия и направляются в ствол мозга (рис.1). Гормональный механизм стимуляции желудочной секреции почти полностью прекращается, когда в желудке или двенадцатиперстной кишке нет пищи. Прием пищи вызывает немедленную и глубокую стимуляцию желудочной секреции. Импульсы в блуждающих нервах возбуждаются рефлекторно при виде, запахе и вкусе вкусной пищи. Эти импульсы высвобождают ацетилхолин

Рисунок 1.
Анатомия чувствительных ветвей блуждающего нерва
Figure 1.
Anatomy of the sensory branches of the vagus nerve



в окончаниях волокон блуждающего нерва в стенке желудка, и передача нервного импульса клеткам, продуцирующим кислоту и пепсин. Если желудочное содержимое, соприкасающееся со слизистой антрального отдела, не имеет кислой реакции, то блуждающие импульсы также вызывают небольшое выделение гастрина в кровоток, достаточное для потенцирования возбуждающего действия блуждающих импульсов на париетальные и главные клетки. Предположение о том, что и гастриновые, и блуждающие импульсы высвобождают гистамин и что гистамин служит конечным общим путем для обоих этих типов стимуляции, кажется невероятным. Желудочный сок, выделяемый в ответ на раздражение блуждающего нерва, богат пепсином, секретируемый в ответ на раздражение гистамином беден пепсином, а секретируемый в ответ на гастрин является промежуточным по составу. Если предполагается, что конечным агентом для всех трех является гистамин [3, 5].

Глубокое повышение базальной или непрерывной секреции желудочного сока регулярно наблюдается у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Этого достаточно, чтобы вызвать сравнимую гиперсекрецию у животных и вызвать хронические пептические язвы. Базальная гиперсекреция имеет вагусное происхождение и исчезает, если все или почти все волокна блуждающего нерва, идущие к желудку разделены. Неспособность разделить все волокна блуждающего нерва может привести к сохранению гиперсекреции и невозможности заживления язвы. Это позволяет предположить, что между эфферентными волокнами блуждающего нерва и париетальными клетками существует некий промежуточный механизм, возможно, мейсснеровское сплетение, так что даже небольшая ветвь блуждающего нерва может

активировать весь железистый аппарат. При длительно существующих язвах двенадцатиперстной кишки количество секретирующих кислоту клеток в желудке может быть вдвое и более по сравнению с нормой. Это увеличение массы париетальных клеток, вероятно, объясняет повышенный секреторный ответ пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки на усиленный гистаминовый тест, а также повышенный ответ на тестовые приемы пищи [6].

В отношении причин базальной гиперсекреции желудочного сока у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до сих пор существуют некоторые разногласия. Полагается, что это происходит из-за секреторного гипертонуса блуждающих нервов, в свою очередь вызванного напряжением, эмоциональным напряжением и конкурентными усилиями современной жизни. Именно таким образом центральная нервная система играет свою роль в патогенезе заболевания, и в этом смысле язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки может считаться психосоматическим заболеванием. Доказательства этой гиперактивности секреторного аппарата блуждающего нерва полностью косвенны. Базальная секреция у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в ночь перед хирургической операцией почти всегда вдвое больше, чем в другие периоды. Это могло быть вызвано беспокойством и опасением приближающегося хирургического испытания. Это не могло быть вызвано увеличением массы париетальных клеток, развивающимся за столь короткое время. Обострение симптомов язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с кровотечением и перфорацией, о которых сообщалось в английских городах во время бомбардировок во время Второй мировой войны, также согласуется с этой точкой зрения. Подобное обострение симптомов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в периоды эмоциональных конфликтов и стрессов давно отмечается в литературе. По моему опыту, определение базальной секреции оказалось полезным при выборе пациентов для хирургического или медикаментозного лечения, а также при определении прогноза после операции. Когда базальная секреция превышает нормальные значения в 3–4 раза, Перспектива полного излечения язвы двенадцатиперстной кишки медикаментозным лечением невелика, и следует рекомендовать хирургическое вмешательство. Если базальная гиперсекреция сохраняется после операции, следует ожидать рецидива язвы [7].

Галанин представляет собой нейропептид, широко экспрессируемый в центральных и периферических нервах, и известно, что он участвует в реакциях нейронов на патологические изменения. Язвы желудка являются одним из наиболее частых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Нарушение функции желудка при язвенной болезни предполагает изменение вегетативных нервных рефлексов, контролируемых нижним блуждающим узлом, что приводит к дисфункции желудка [5].

Желудок иннервируется внутренними (кишечными) и внешними вегетативными (парасимпатическими, симпатическими) и чувствительными нервами, которые составляют сложную

регуляторную систему. Энтеральная нервная система характеризуется высокой автономностью действия и непосредственно подвержена патологическим процессам, протекающим в желудке, при этом как внутренние, так и наружные нервы играют важную регулирующую роль в физиологии и во время болезни [8].

Сенсорные нейроны являются первым и особенно важным звеном в соответствующей внешней нейрональной регуляции функции органа. Они непосредственно участвуют в получении, передаче и модулировании периферической информации в центральную нервную систему. Нейропептиды (в виде субстанции Р (СП), пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP), галанина и др.), синтезируемые первичными афферентными нейронами, могут высвобождаться как из центральных, так и из периферических нервных окончаний, воздействуя на ЦНС и периферию [9].

Желудок получает двойную афферентную иннервацию от симпатических и парасимпатических нервов, компоненты которых различаются по функциям, расположению перикариона и степени иннервируемой области. Тела первичных афферентных клеток симпатических нервов расположены в нижнегрудных и верхнепоясничных ганглиях задних корешков и достигают желудка через симпатическую цепочку и чревное сплетение. Парасимпатические первичные афферентные перикарии, снабжающие желудок, располагаются в билатеральных узловых ганглиях и проходят в составе блуждающих нервов. Клинические исследования показали, что афферентные волокна симпатических нервов участвуют в передаче висцеральных болевых сигналов, и большинство экспериментов, связанных с галанином, были сосредоточены на таких проблемах, в то время как эксперименты на парасимпатических узловых афферентах, участвующих в вегетативной регуляторных рефлексах очень редки.

Язва желудка является распространенным заболеванием желудка, поражающим людей разных возрастных групп а также животных. У свиней о наличии язвы желудка сообщалось с 1960-х годов. Язвы желудка сопровождаются рядом других расстройств, например, диспепсией, замедленным опорожнением желудка, нарушением пищеварения и т. д., что свидетельствует о нарушении вегетативного контроля функции желудка, вероятно, ко-регулируемом галанином. Выявлено сложную интрамуральную галанинергическую реакцию на патологические изменения (язвы желудка, колиты) в желудке и кишечнике свиней, что указывает на роль галанина в пластичности энтеральной нервной системы. В связи с решающей ролью первичных афферентных нейронов блуждающего нерва во внешней регуляции висцеральных рефлексов, дополняя предыдущие исследования авторов, было решено изучить изменения количества галанин-иммунореактивных нейронов в узловых ганглиях в ответ на заболевание (язва желудка). Несмотря на ключевую роль рецепторов в действии нейропептидов, до сих пор нет данных о распределении подтипов рецепторов галанина в нижних блуждающих ганглиях свиней. По этой причине было

решено исследовать присутствие рецепторов Gal с помощью RT-PCR в нижнем блуждающем узле свиньи. ОТ-ПЦР является наиболее надежным методом для такого рода исследований, поскольку отчеты показали, что обычное иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител против рецепторов галанина ненадежно и часто дает ложные результаты.

Соляная кислота, выделяемая париетальными клетками желудка, создает сильноокислую среду в просвете желудка ($\text{pH} < 2$), которая убивает бактерии, происходящие из пищи, облегчает переваривание пищи и способствует абсорбции минералов, включая фосфаты, кальций и железо. Высокий уровень секреции кислоты также представляет собой потенциально вредное вещество для целостности слизистой оболочки желудка. Таким образом, слизистая оболочка желудка должна поддерживать баланс между секрецией кислоты и механизмами защиты слизистой оболочки. Внешняя и внутренняя нейроэндокринная система желудка уравновешивает влияние агонистов и антагонистов, чтобы поддерживать безопасный диапазон секреции кислоты. Ниже мы освещаем современные знания о том, как физиологический баланс между стимулирующими и ингибирующими путями интегрирован в слизистую оболочку желудка [10]. Блуждающий нерв/ацетилхолин. Внешние нервы плотно иннервируют слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта и регулируют секрецию желудочного сока посредством афферентных и эфферентных сигналов. Значение блуждающего нерва в стимуляции секреции кислоты впервые было исследовано Павловым. Отростки афферентных нервов от нервных тел в узловых ганглиях состоят примерно на 80% из волокон блуждающего нерва, что указывает на важность сенсорной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Сенсорная функция компонентов блуждающего нерва может иметь решающее значение для люминального восприятия и координации секреции кислоты и других функций, включая гомеостаз клеточного клона [11]. Нервы слизистой оболочки желудка, отходящие от внутренних (подслизистых и межкишечных) ганглиев, преимущественно содержат ацетилхолин (АХ) [12]. Гастрин/G-клетка/рецептор CCK 2. Гормон, стимулирующий желудочную кислоту, гастрин, вырабатываемый в антральном отделе. Биологически активный амидированный гастрин имеет две основные формы, G34 (большой гастрин) и G17 (малый гастрин), которые имеют общие COOH -концевые полипептиды и высвобождаются в кровоток после еды. Больше всего в антральном отделе желудка человека хранится гастрин G17. G34 имеет более длительный период полувыведения и вызывает длительную кислотную стимуляцию [13, 14]. Первичным путем секреции кислоты, индуцированной гастрином, у человека, вероятно, является паракринное высвобождение гистамина из ECL-клеток, который непосредственно активирует париетальные клетки. Кроме того, гастрин-CCK 2. Передача сигналов R усиливает холинергический вход париетальных клеток [15]. Гистамин является биологически активным амином и сильным

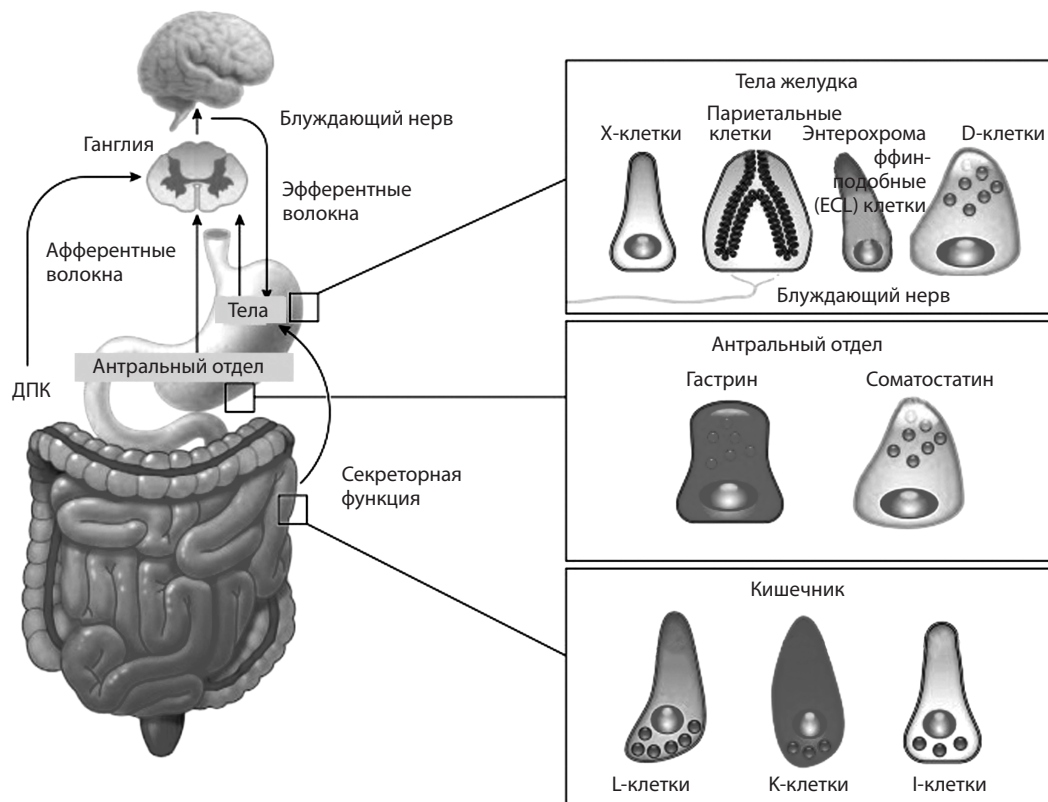
стимулятором секреции кислоты, вырабатываемым гистидиндекарбоксилазой (ГДК) в клетках ECL и тучных клетках в железах тела желудка [16]. Клетки ECL, которые часто располагаются рядом с париетальными клетками, не имеют прямого контакта с просветом желудка (энтероэндокринные клетки закрытого типа). Эти клетки ECL демонстрируют длинные базальные отростки, которые, как считается, соприкасаются с множественными париетальными клетками [17]. Грелин, представляющий собой октаноилированный пептид из 28 аминокислот, высвобождаемый из слизистой оболочки желудка, был идентифицирован Kojima и соавторами [18] в качестве лиганда рецептора, стимулирующего секрецию гормона роста (GHSR). Грелин-продуцирующие X-клетки представляют собой энтероэндокринные клетки закрытого типа, которые не имеют прямого контакта с просветом и распределяются в железах тела реципрокно с гастрином в антральном отделе [19, 20]. Апелин был выделен из желудка крупного рогатого скота в качестве эндогенного лиганда орфанного рецептора, связанного с G-белком человека (GPCR), рецептора ангиотензиноподобного пептида (APJ), с более высоким сродством к коротким COOH-концевым фрагментам (апелин-13 или -17), чем длинные фрагменты (апелин-35) [21].

Нейрогуморальная регуляция секреции желудочного сока. В регуляции секреции желудочного сока участвуют несколько путей, включая нейрональные и эндокринные пути, опосредованные энтеральной нервной системой и энтероэндокринными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Энтерохромаффин-подобные (ECL) клетки, продуцирующие гистамин, и X-клетки, продуцирующие грелин, обнаруживаются в теле

желудка, тогда как D-клетки, продуцирующие соматостатин, распределяются по всему желудку. G-клетки, продуцирующие гастрин, специфически локализованы в антральном отделе. Энтероэндокринные клетки тонкого кишечника имеют некоторую перекрывающуюся экспрессию желудочных пептидов, включая грелин и соматостатин (рис. 2) [6].

Клеточные компоненты, контролирующие секрецию желудочного сока. Многочисленные типы клеток регулируют секрецию желудочного сока. Энтерохромаффиноподобные (ECL) клетки через гистамин и X-клетки, секретирующие грелин, активируют париетальные клетки через паракринный и нервный пути соответственно. Гастрин, секретируемый G-клетками, связывается непосредственно с париетальными клетками или стимулирует секрецию кислоты, опосредованную высвобождением гистамина из ECL-клеток. Эфферент блуждающего нерва, опосредованный энтеральной нервной системой (ENS), стимулирует G-клетки через гастрин-высвобождающий пептид (GRP) и ацетилхолин (ACh) и стимулирует клетки ECL через пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP). Холинергический сигнал также может ингибировать высвобождение соматостатина из D-клеток, ускоряя секрецию кислоты. Кроме того, Пептид, родственник гену кальцитонина (CGRP), высвобождаемый из афферентных окончаний блуждающего нерва, активирует X-клетки, усиливая путь секреции кислоты. Соматостатин напрямую ингибирует секрецию желудочного сока париетальными клетками, а также опосредованно через его действие на ECL-клетки и G-клетки. Гистамин подавляет активность клеток ECL как систему отрицательной обратной связи. Апелин,

Рисунок 2.
Нейрогуморальная
регуляция
работы ЖКТ
Figure 2.
Neurohumoral
regulation of the
gastrointestinal
tract



продуцируемый париетальными клетками, оказывает ингибирующее или стимулирующее действие на клетки ECL (рис. 3) [3].

Гистологически в ЯБЖ можно выделить две основные структуры:

- эпителиальный компонент; край язвы, некротическая слизистая оболочка, граничащая с некрозом.
- соединительнотканый компонент — грануляционная ткань в основании язвы.

Закключение

Пищеварительная система иннервируется через свои связи с центральной нервной системой (ЦНС) и блуждающий нерв в стенке желудочно-кишечного тракта. БН работает совместно с рефлексорными и командными центрами ЦНС, а также с нервными путями, которые проходят через симпатические ганглии для контроля пищеварительной функции. Существует двунаправленный поток информации между БН и ЦНС, а также между БН и симпатическими превертебральными ганглиями. Связи между ВНС и ЦНС осуществляются блуждающими и тазовыми нервами и симпатическими путями. Относительные роли ВНС и ЦНС значительно различаются в пищеварительном тракте. Движения поперечно-полосатой мускулатуры пищевода определяются генераторами

Последний состоит из фибробластов, макрофагов и пролиферирующих эндотелиальных клеток, образующих кровеносные сосуды и микрососуды. Заживление язвы представляет собой процесс регенерации, который включает пролиферацию клеток, миграцию, реэпителизацию, образование грануляционной ткани, ангиогенез и взаимодействие между различными клетками и матриксом, что приводит к образованию рубца и ремоделированию ткани (рис. 4) [22, 23].

Рисунок 3. Многофакторные механизмы регуляции желудочной секреции Figure 3. Multifactorial mechanisms of regulation of gastric secretion

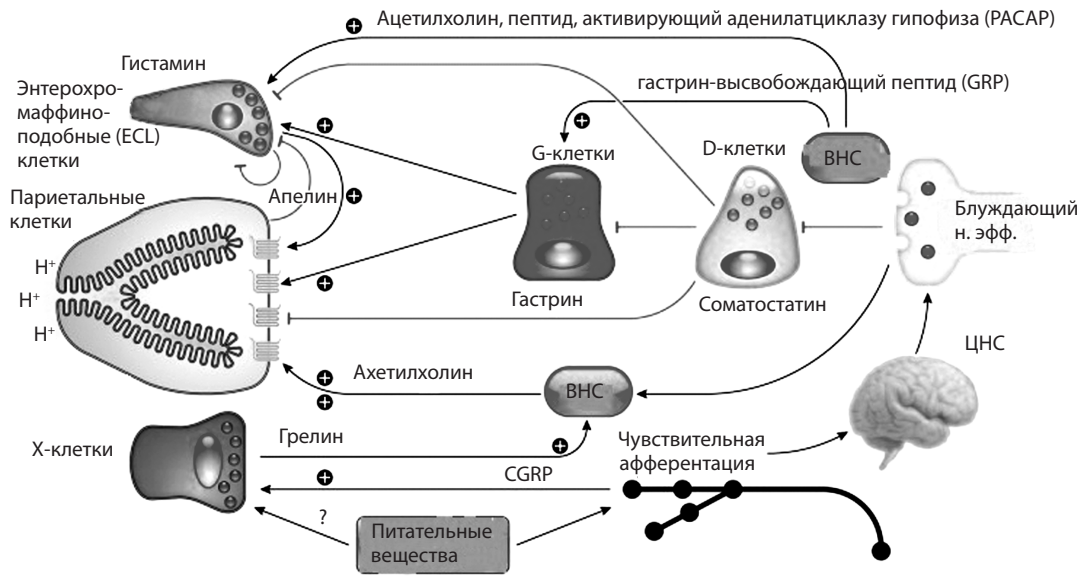
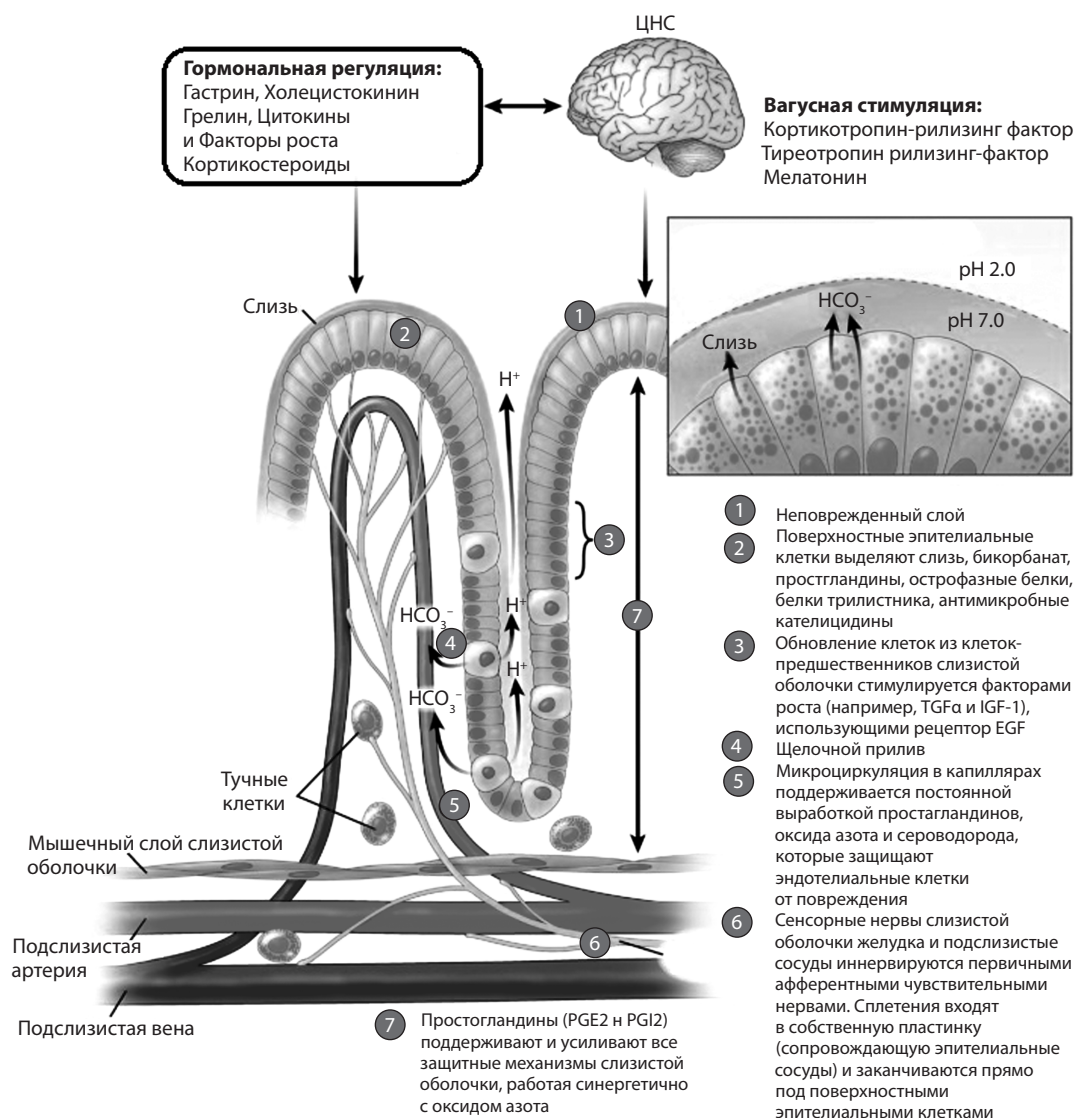


Таблица 1. Стимуляторы и ингибиторы желудочной секреции Table 1. Stimulants and inhibitors of gastric secretion

Стимуляторы	Ингибиторы
Блуждающий нерв	Соматостатин
Ацетилхолин	Эффект GLP-1 и PYY
Гастрин	Газообразные медиаторы: оксид азота и сероводород
Гистамин	Нейротензин/ксенин
Грелин	Высвобождающий фактор кортикостерона (CRF)
Апелин	Простагландины
Мотилин	Аденозин
Глюкокортикоиды	Факторы роста и цитокины

Рисунок 4.
Схема вагус-индуцированной нейрогуморальных механизмов гастропротекции [24]

Figure 4.
Scheme of vagus-induced neurohumoral mechanisms of gastroprotection [24].



Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Литература | References

- Prescott S.L., Liberles S.D. Internal senses of the vagus nerve. *Neuron*. 2022 Feb 16;110(4):579-599. doi: 10.1016/j.neuron.2021.12.020.
- Loewi O. Über humorale übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 1921;189(1):239-242.
- Derizhanova I. S., Kolomiitsev A. K. Morphological changes in the vagus nerve system in peptic ulcer disease. *News of higher educational institutions. North Caucasus region. Natural Sciences*. 2006;(S15):57-60. (in Russ.)
Дерижанова И.С., Коломийцев А.К. Морфологические изменения системы блуждающего нерва при язвенной болезни. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. — 2006. — №. S15. — С. 57-60.
- Berthoud H.R., Neuhuber W.L. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci*. 2000 Dec 20;85(1-3):1-17. doi: 10.1016/S1566-0702(00)00215-0.
- Bohórquez D.V., Samsa L.A., Roholt A., Medicetty S., Chandra R., Liddle R.A. An enteroendocrine cell — enteric glia connection revealed by 3D electron microscopy. *PLoS One*. (2014) 9:e89881. doi: 10.1371/journal.pone.0089881.
- Engevik A.C., Kaji I., Goldenring J.R. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020 Apr 1; 100(2):573-602. doi: 10.1152/physrev.00016.2019.
- Wakabayashi K., Toyoshima Y., Awamori K. et al. Restricted occurrence of lewy bodies in the dorsal vagal nucleus in a patient with late-onset parkinsonism. *J Neurol Sci*. 1999;165:188-91. doi: 10.1016/S0022-510X(99)00101-X.
- Chang R.B., Storchlic D.E., Williams E.K., Umans B.D., Liberles S.D. Vagal Sensory Neuron Subtypes that Differentially Control Breathing. *Cell*. 2015 Apr 23; 161(3):622-633. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.022.
- Rogan S.C., Roth B.L. Remote control of neuronal signaling. *Pharmacol Rev*. 2011 Jun;63(2):291-315. doi: 10.1124/pr.110.003020.

10. Quigley E.M., Turnberg L.A. pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa in vivo. Studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology*. 1987 Jun;92(6):1876-84. doi: 10.1016/0016-5085(87)90619-6.
11. Powley T.L., Spaulding R.A., Haglof S.A. Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: chemoreceptor and mechanoreceptor architecture. *J Comp Neurol*. 2011 Mar 1;519(4):644-60. doi: 10.1002/cne.22541.
12. Anlauf M, Schäfer MK, Eiden L, Weihe E. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *J Comp Neurol*. 2003 Apr 21;459(1):90-111. doi: 10.1002/cne.10599.
13. Jensen S, Borch K, Hilsted L, Rehfeld JF. Progastrin processing during antral G-cell hypersecretion in humans. *Gastroenterology*. 1989 Apr;96(4):1063-70. doi: 10.1016/0016-5085(89)91624-7.
14. Walsh J.H., Isenberg J.I., Ansfield J., Maxwell V. Clearance and acid-stimulating action of human big and little gastrins in duodenal ulcer subjects. *J Clin Invest*. 1976 May;57(5):1125-31. doi: 10.1172/JCI108379.
15. Gardner JD, Jackson MJ, Batzri S, Jensen RT. Potential mechanisms of interaction among secretagogues. *Gastroenterology*. 1978 Feb;74(2 Pt 2):348-54. PMID: 620909.
16. Håkanson R, Sundler F. Histamine-producing cells in the stomach and their role in the regulation of acid secretion. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;180:88-94. doi: 10.3109/00365529109093183.
17. Fakhry J., Stebbing M.J., Hunne B. et al. Relationships of endocrine cells to each other and to other cell types in the human gastric fundus and corpus. *Cell Tissue Res*. 2019 Apr;376(1):37-49. doi: 10.1007/s00441-018-2957-0.
18. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999 Dec 9; 402(6762):656-60. doi: 10.1038/45230.
19. Date Y, Kojima M, Hosoda H. et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*. 2000 Nov;141(11):4255-61. doi: 10.1210/endo.141.11.7757.
20. Choi E, Roland JT, Barlow BJ, O'Neal R, Rich AE, Nam KT, Shi C, Goldenring JR. Cell lineage distribution atlas of the human stomach reveals heterogeneous gland populations in the gastric antrum. *Gut*. 2014 Nov;63(11):1711-20. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305964.
21. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y. et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Oct 20;251(2):471-6. doi: 10.1006/bbrc.1998.9489.
22. Tarnawski A. Molecular mechanisms of ulcer healing. *Drug News Perspect*. 2000 Apr;13(3):158-68. doi: 10.1358/dnp.2000.13.3.858438.
23. Tarnawski A.S., Jones M.K., Ahluwalia A. Dedifferentiation and reprogramming of epithelial cells during gastric ulcer healing is triggered by hypoxia and a well-coordinated, sequential activation of egfr signaling: Cross talk with IGF1 and COX2. *Gastroenterology*. 2021;160(6):S77-S78. doi: 10.1016/S0016-5085(21)00932-X.
24. Tarnawski AS, Ahluwalia A. The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Cells*. 2021 Aug 2;10(8):1964. doi: 10.3390/cells10081964.