

УДК 612.325.4

ГІСТАМІН У ШЛУНКУ: МИНУЛЕ, СЬОГОДЕННЯ І МАЙБУТНЄ*

Олександр Склярів

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Львів, Україна, o.y.sklyarov@gmail.com*

Не дивлячись на те, що вивчення дії гістаміну на функції шлунка розпочалися Леоном Попельські на початку минулого століття, впродовж наступних ста років і по сьогоднішній день цей біогенний амін є у полі зору багатьох дослідників. Вивчення обміну гістаміну, механізму його дії на секреторні клітини шлунка, визначення видів та локалізації рецепторів на мембранах різних клітин, участь у патохімічних процесах та застосування селективних блокаторів його рецепторів дало змогу констатувати значну роль гістаміну в організмі. Регуляція взаємозв'язку між ключовими стимуляторами та інгібіторами шлункової секреції (ацетилхоліном, гастрином, гістаміном, соматостатином, простагландинами), їх ролі у процесах цитопротекції, канцерогенезі є одними з дискусійних питань сьогодення.

Ключові слова: *гістамін, ECL-клітини, паріетальні клітини, рецептори до гістаміну, нейроендокринні новоутворення шлунка.*

HISTAMINE IN THE STOMACH: PAST, PRESENT AND FUTURE

Olexandr Sklyarov

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University Lviv, Ukraine,
o.y.sklyarov@gmail.com*

Despite the fact that investigations of histamine started in the beginning of the last century by Leon Popelski, within next hundred years and till now this biogenic amine is in the field of interests of many researchers. The studies of the turnover of histamine, its mechanism of effect on the secretory cells of the stomach, determination of types and localization of the receptors on membranes of different cells, involvement in pathochemical processes and application of selective receptors blockers enabled to state the significant role of histamine in the organism. Inhibitors of proton pump (IPP) cause hypergastrinemia, hyperplasia of enterochromaffin endocrine cells and risk of developing neuroendocrine tumor in patients with gastritis, caused by H. pylori and cancer development in patients who have susceptibility to Barrett's oesophagus. Against a background of chronic IPP use in patients with pernicious anemia and chronic gastritis is also marked an increased risk of gastric neuroendocrine tumors.

Regulation of interrelationship between key stimulators and inhibitors of stomach secretion (acetylcholine, gastrin, histamine, somatostatin, prostaglandins) and their role in the processes of cytoprotection, cancerogenesis are one of the key questions of today.

Key-words: *histamine, gastrin, acetylcholine, ECL-cells, parietal cells, receptors to histamine, neuroendocrine stomach neoplasms.*

* Матеріали міжкафедрального семінару Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Лікарської комісії Наукового товариства імені Тараса Шевченка і Львівського обласного терапевтичного товариства

У регуляції багатьох процесів, що відбуваються в живому організмі, відіграє значну роль гістамін. З моменту його відкриття у 1910 р. сером Генрі Дейлом з колегами [4] пройшло більше ста років. Перші ефекти дії гістаміну на організм показали, що він стимулював гладку мускулатуру кишки і дихальної системи, призводив до зниження тону судин, стимулював скоротливість серця, викликав симптоми, характерні для шоку при введенні експериментальним тваринам. Одним з перших хто досліджував гістамін на органи травлення був учень академіна І.П.Павлова – проф. Леон Попельські (Popielski Leon).

Проф. Л. Попельські завідував кафедрою фармакології та фармакогнозії Львівського університету впродовж 1905-1920 років. Його роботами було показано, що гістамін стимулює шлункову секрецію [15]. Це дало поштовх до подальших досліджень до вивчення механізму дії гістаміну, його рецепторів, синтезу нових фармакологічних препаратів, які знайшли широке застосування при лікуванні виразкової хвороби та гіперсекреторних станів. Так, у 1957 р. була присуджена Нобелівська премія з фізіології і медицини Даніелю Бовету (Daniel Bovet) за відкриття антигістамінних речовин (блокаторів H1 гістамінових рецепторів, H1P), у 1988 р. Нобелівську премію отримав сер Джеймс Блек (James Whyte Black) за ідентифікацію блокаторів H2 рецепторів (H2P).

Слід відзначити, що вивченню ролі гістаміна у регуляції шлункової секреції значна увага приділялась на кафедрі нормальної фізіології Львівського національного медичного університету впродовж 1950-1980 років професорами Я.П.Скляровим, Є.М.Панасюком, Л.М.Карпенко. Ними були показані особливості шлункової секреції у собак за умов екзогенного введення гістаміну, взаємозв'язок між стимульованою секрецією шлунка та діурезом, вплив гістаміну на вміст електролітів у слизовій оболонці шлунка (СОШ), шлунковому соку та крові, відзначені зміни гістаміназної активності у СОШ та особливості змін сілової кислоти та глюкозаміну у шлунковому соку здорових людей та пацієнтів з виразковою хворобою при дії гістаміну [13, 22, 23]. Подальшими дослідженнями, проведеними на кафедрі нормальної фізіології, були визначені ефекти дії гістаміну на зміни напруження кисню (Po₂), окисно-відновного потенціалу в СОШ

та секреторна функція шлункових залоз за умов одночасної дії гістаміну з різними нейро-гуморальними речовинами (ацетилхоліном, серотоніном, простагландином E₂, норадреналіном, АТФ) [18, 19, 20].

У організмі гістамін синтезують та виділяють наступні клітини: опасисті клітини, які локалізуються у шкірі, органах травної системи та дихальних шляхах; клітини крові – базофіли (значну кількість), еозинофіли, тромбоцити, макрофаги, лімфоцити; деякі нейрони ЦНС та ВНС, у яких гістамін виконує функцію нейромедіатора (гістамінергічні нейрони), що обумовлює його участь у багатьох фізіологічних процесах.

Гістамін реалізує свої ефекти шляхом зв'язування зі специфічними мембранними рецепторами різних клітин – H1, H2, H3 та H4, які передають інформацію переважно за участю мембранних білків (G-білок, аденілатциклаза), рідше - специфічних іонних каналів, а у цитоплазмі – включаючи різні сигнальні системи (рис.1) [14].

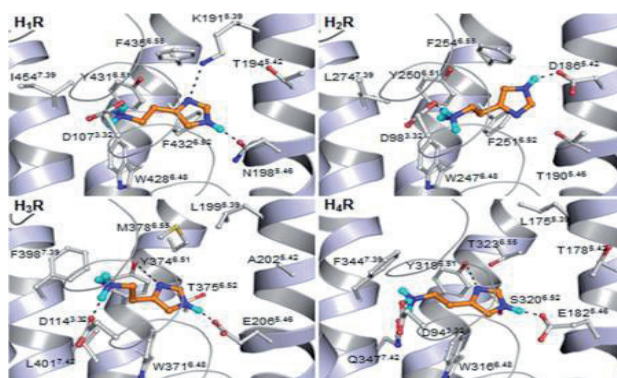


Рис. 1. Механізм зв'язування гістаміну з різними амінокислотними залишками відповідних рецепторів (за 14)

H1 рецептори (H1P) знаходяться на мембранах гладких м'язів судин та дихальних шляхів, хондроцитів, гепатоцитів, ендотеліоцитів, моноцитів, нейтрофілів, T- і B-лімфоцитів, ряду нейронів мозку. Взаємодія гістаміну з H1P ряду клітин запускає сигнальні шляхи: 1) за участю мембранного білка Gq/11 зростає рівень у цитоплазмі інозитолфосфату та концентрація іонів Ca²⁺; 2) активуючи аденілатциклазу - зростає продукція цитоплазматичного цАМФ; 3) активуючи субодиночку Gi/o - підвищується активність фосфоліпази A2 та синтез цГМФ та нітроген оксиду, що викликає функціональну відповідь клітин у

вигляді бронхоконстрикції, вазодилатації, болю, свербіжу, алергічного риніту, нудоти, збудження нейронів у мозку [10]. Слід відзначити, що гістамін модулює проліферацію клітин за участю H1R та сигнальної системи, яка включає білок Gq, фосфоліпазу C (PLC) та активацію протеїнів RhoA та Rac [12]. Цікавим є те, що H1R за відсутності лігандів до них, можуть конститутивно активувати продукцію інозитолфосфату та модулювати експресію генів підконтрольних ядерному фактору – кВ [10]. Локалізація H1R у мозку є мішенню для багатьох антидепресантів та антипсихотичних препаратів. Не дивлячись на те, що H1R приймають участь у багатьох фізіологічних та патологічних процесах терапевтичного застосування агоністів H1R до сих пір не знайдено, тоді як блокатори H1R широко використовуються у медицині [10].

H2 рецептори (H2R) локалізуються на мембранах багатьох клітин - парієтальні клітини шлунка, гладкі міоцити, хондроцити, ендотеліоцити, епітеліоцити, нейтрофіли, еозинофіли, моноцити, макрофаги, дендритні клітини, Т- і В-лімфоцити. За умов передачі сигнальної інформації гістамін з'єднується з H2R і у подальшому відбувається активація Gs субодиниці G-білка, а потім – аденілатциклази, яка стимулює продукцію цАМФ у цитоплазмі. Окрім цього, у деяких клітинах H2R пов'язані з Gq/11 субодиницею G-білка, викликаючи синтез інозитолфосфату та підвищуючи концентрацію цитоплазматичного кальцію (рис. 2) [14].

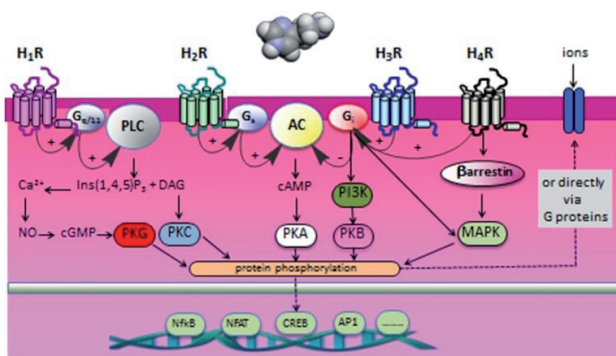


Рис. 2. Внутрішньоклітинні сигнальні шляхи за умов дії гістаміну та його агоністів на гістамінові рецептори (за 14)

Важливо, що активація H2R гістаміном інгібує активність фосфоліпази A2, яка є важливою для синтезу простагландинів, та інгібує активність NADPH оксидази, яка синтезує кисневі радикали [2]. Враховуючи те, що при запаленні гранулоцитами (нейтрофілами та еозинофілами) різко зростає продукція кисневих радикалів, активація H2R на їх мембранах викликає гальмування виділення супероксидних радикалів [10]. Агоністи H2R також моделюють проліферацію клітин та експресію генів і в цей процес включені рецептори тирозинкінази [1]. Гістамін підвищує проникність судин та індукує апоптоз, і ці ефекти асоціюються з ендотеліальною та мітохондріальною дисфункцією. У хворих з гострим інфарктом міокарда концентрація гістаміну у крові була у два рази вищою, ніж у здорових обстежених [9]. Основні фізіологічні процеси, у які включені H2R - регуляція секреції шлунка, вазодилатація, інгібування IgE-залежної дегрануляції.

H3R – локалізуються на мембранах численних нейронів кори головного мозку, гіпокампа мозочка, таламуса та деяких нейронах периферичної нервової системи, значно менше їх на мембранах гліальних клітин. У нейронах гістамін синтезується з амінокислоти L-гістидину за участю гістидиндекарбоксилази, яка експерсується у тілі нейрона та його терміналях і зберігається у везикулах. Вивільняється гістамін шляхом екзоцитозу при проходженні потенціалу. Синтез та виділення гістаміну відбувається за участю H3R. У мозку гістамін синтезують також опастисті клітини. Роль H3R полягає у регуляції процесів пресинаптичного інгібування синтезу і виділення гістаміну; контролювання виділення дофаміну, ГАМК, ацетилхоліну, 5-гідрокситриптофану і норадреналіну [11]. Блокатори H3R застосовуються при терапії деменції, прихичних порушеннях, порушеннях сна та ожирінні [24].

H4R – у значній кількості знаходяться (експресуються) в гемопоетичних клітинах та лейкоцитах. Вони регулюють модулюють міграцію еозинофілів, включаються у активацію дендритичних клітин, диференціацію Т-клітин та їх імунomodulatory функцію, хемотаксис, продукція хемо- та цитокінів, приймають участь у запальних процесах (гострі запальні процеси, виразковий коліт, ревматоїдний артрит, канцерогенезі тощо). Клінічне значення H4 рецепторів набує значної уваги за умов запальних процесів, таких як алергія, астма, автоімунні захворювання, кропивниця [24].

Розглядаючи механізм шлункової секреції необхідно відзначити особливості локалізації ендокринних клітин у фундальній та пілоричній частинах СОШ: у фундальній частині знахо-

дяться enteroхромафіно-подібні клітини (ECL клітини), які вміщують гістамін, хромогранін А, Reg білок та D клітини – вміщують соматостатин та амелін; у пілоричній частині розташовані - enteroхромафіні клітини (ЕС клітини), які вміщують атріальний натрійуретичний пептид (ANP); А-подібні клітини або G-клітини – у них знаходяться грелін та обестатин; D клітини; G клітини - виділяють гастрин (рис. 3). Слід відзначити, що нервова регуляція фундальної та пілоричної частини СОШ також має свої відмінності: у фундальній частині з еферентних нейронів вивільняється ацетилхолін, тоді як у пілоричній частині – окрім ацетилхоліну з нейронів секретуються гастринвивільняючий пептид, вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП) та гіпофізарний аденілатциклазний активуючий пептид [17, 26].

Гістамін у шлунку синтезується та локалізується у ECL клітинах та опасистих клітинах. ECL клітини локалізуються головним чином у базальній частині шлункових залоз біля парієтальних та головних клітин, що обумовлює паракринний механізм дії гістаміну, що з них вивільняється. ECL клітини не контактують з просвітом шлункових залоз, однак у шлункову соці визначається певна концентрація гістаміну. Роль гістаміну, що продукується ECL клітинами полягає у регуляції секреції парієтальних і головних клітин, тоді як гістамін, який виділяється опасистими клітинами ймовірно приймає участь у імунних процесах [17].

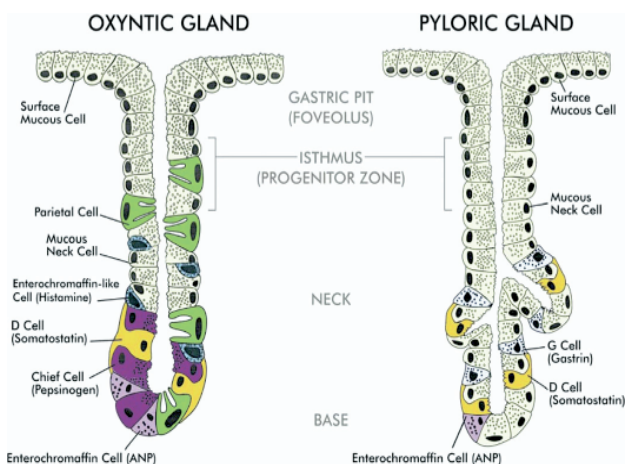


Рис. 3. Секреторні та гормональні клітини залоз фундальної та пілоричної частин шлунка (за 17)

Синтез гістаміну відбувається шляхом декарбоксилювання L-гістидину за участю ензиму гістидиндекарбоксилази. У ECL

клітинах експресується mRNA для формування гістидиндекарбоксилази (ГДК) та везикулярний моноамінний транспортер 2 (VMAT2). У залежності від молекулярної маси розрізняють три ізоформи ГДК (74, 63 та 54 кДа). Синтезований гістамін у цитоплазмі ECL клітин нагромаджується у гранулах, а потім зберігається у везикулах, які також вміщують хромогранін. Забезпечує нагромадження гістаміну у гранулах VMAT2. При стимуляції ECL клітин везикули переміщуються у цитоплазмі до мембрани та шляхом екзоцитозу їх вміст потрапляє у міжклітинний простір [3].

Активують виділення гістаміну з ECL клітин – гастрин, PACAP (гіпофізарний аденілатциклазу активуючий поліпептид), ВІП, грелін, ацетилхолін; інгібують – соматостатин, простагландини, пепетид YY, CGRP (кальцитонін-ген пов'язаний пептид), галанін [17].

Ключову роль у механізмі виділення гістаміну з ECL клітин відіграє ацетилхолін, який вивільняється з постгангліонарних холінергічних нейронів блукаючого нерва і безпосередньо за участю M3-холінорецепторів активує парієтальні клітини, стимулює виділення гастрину G-клітинами та паралельно за участю M2 рецепторів гальмує виділення соматостатину D-клітинами. Гастрин з кровотоком СОШ потрапляє у міжклітинний простір і активує ECL клітини за участі CCK-2 рецепторів, що призводить до виділення гістаміну з клітин (рис.4), який досягає парієтальних клітин і взаємодіє з їх H2R. Паралельно ацетилхолін за участю M2 холінорецепторів гальмує виділення соматостатину [3].

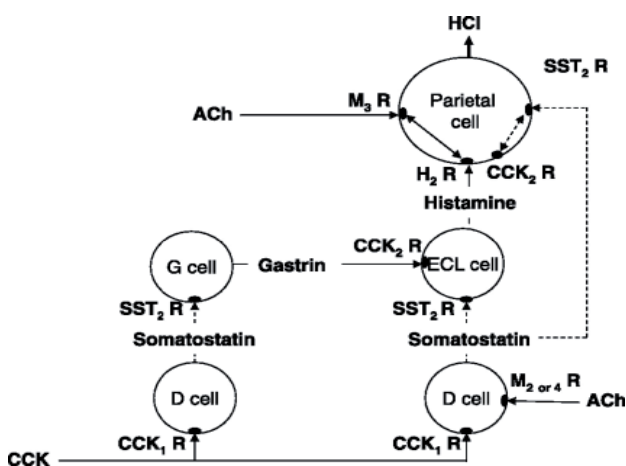


Рис.4. Регуляція секреції парієтальних клітин (за 3)

Слід відзначити, що у шлунку за участю H1P, які локалізуються на плазматичних мембранах гладком'язевих клітин кровоносних судин, відбувається вазодилатація. Окрім цього, слід враховувати те, що гістамін також впливає на H1P клітин крові (моноцитів, нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів), яка рухаються судинним руслом у шлунку і їх активація може викликати місцеві реакції.

Антагоністи H2P (фамотидин, ранітидин, нізатидин, роксадитин) широко використовуються при лікуванні хворих з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, синдромом Золлінгера-Еллісона, диспепсії, гастроєзофагіальній рефлюксії хвороби, при виразкових ушкодженнях шлунка і кишки, викликаних прийомом нестероїдних протизапальних препаратів [5, 16, 21].

При тривалому застосуванні антагоністів H2-рецепторів розвивається хвороба Менетріє. Захворювання характеризується збільшенням складок СОШ з гіперплазією ямок і кистозною дилатацією залоз, перш за все кислотопродукуючої залозистої частини шлунка, гіпоальбумінемією і посиленням утворенням слизу.

Важливим аспектом пов'язаний з ECL клітинами виник після широкого застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП). ІПП (омепразол, лансопразол, рабепразол) інгібують H^+ , K^+ -АТФазу парієтальних клітин, яка запезпечує кінцевий етап утворення гідрохлоридної кислоти, та паралельно викликають гіпергастринемію. Гастрин не тільки стимулює виділення ECL клітинами гістаміна, але і проявляє трофічний та ростовий ефекти на клітини. Гастрин за умов тривалого зростання у крові є провідним фактором канцерогенезу органів травної системи: підвищує пухлинну інвазію, сприяє неоангіогенезу, є активатором транскрипції та регулює апоптоз [8].

У залежності від тривалості гіпергастринемії у ECL клітинах проходять гіперплазія, дисплазія та виникнення неоплазії. Відзначено, що більшість нейроендокринних пухлин

шлунка походять з ECL-клітин, чому передують розвиток гіперпластичних чи диспластичних змін у них [7].

ІПП спричинюють гіпергастринемію, гіперплазію ентерохромафіних клітин та ризик розвитку нейроендокринних пухлин у хворих з гастритом, викликаним *H. pylori* та розвиток раку у пацієнтів зі схильністю до виникнення стравоходу Барета. На тлі хронічного застосування ІПП у хворих з перніцизною анемією і хронічним гастритом також відзначений підвищений ризик розвитку нейроендокринних пухлин шлунка [26]. Для зменшення ризику розвитку гострого атрофічного гастриту і дисплазії шлунка рекомендовано проводити ерадикацію *H. pylori* перед призначенням довготривалої терапії ІПП [6].

На сьогоднішній день перспективними є фундаментальні дослідження по вивченню ролі та локалізації гістамінових рецепторів на мембранах різних клітин, їх участі у патофізіологічних процесах, синтез та апробація більш селективних та менш токсичних блокаторів гістамінових рецепторів; клінічні дослідження включають широкий спектр напрямків: вивчення можливого застосування блокаторів H3P у лікуванні ожиріння і деяких неврологічних захворювань; преференційна експресія H4P деякими імунними клітинами і їх включення у розвиток алергічного запалення обумовлюють застосування блокаторів H4P при лікуванні алергічних та інших імунозалежних розладів; застосування блокаторів H2P у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю; визначення впливу нових антидепресантів та антипсихотичних препаратів, які взаємодіють з H1- та H2 рецепторами нейронів; інгібуючи утворення вільних радикалів, H2P ліганди дозволяють засобам, що стимулюють імунну систему (інтерлейкін-2), ефективно активувати цитотоксичні клітини, покращуючи руйнування пухлинних клітин; комбіноване постремісійне застосування гістаміну і інтерлейкіну-2 показало значне запобігання рецидиву гострого мієлоїдного лейкозу [10, 11, 14, 25].

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Alonso N.. Physiological implications of biased signaling at histamine H2 receptors/ Alonso N., Zappia C. D., Cabrera M. // *Front Pharmacol.* – 2015. – Vol. 6.- P. 45.
2. Aurelius J. Remission maintenance in acute myeloid leukemia: impact of functional histamine H2 receptors expressed by leukemic cells. / Aurelius J., Martner A., Brune M. [et al.] // *Haematologica.* – 2012. – Vol. 97. – P. 1904–1908.

3. Chen D. Differentiation of the gastric mucosa. I. Role of histamine in control of function and integrity of oxyntic mucosa: understanding gastric physiology through disruption of targeted genes/ Chen D., Aihara T., Zhao C.M. [et al.]// *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – G539–G544.
4. Dale H.H. The physiological action of beta-iminazolyethylamine. / Dale H.H., Laidlaw .PP. // *J. Physiol.* -1910. – Vol. 41. - N5. – P. 318–344.
5. Hershcovici T. Gastro-oesophageal reflux disease: beyond proton pump inhibitor therapy. / Hershcovici T., Fass R. // *Drugs.* – 2011. – Vol. 71. – P. 2381–2389.
6. Ko Y. Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: review of literature and pathophysiological mechanisms./ Ko Y., Tang J., Sanagapalli S. [et al.]// *Expert Opin Drug Saf.* – 2016. – Vol.15. – Vol. 1. – P. 53–63.
7. La Rosa S., Vanoli A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions./ La Rosa S., Vanoli A. // *J Clin Pathol.* – 2014. – Vol. 67. – N 11. – P. 938–948.
8. Lundell L. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology./ Lundell L., Vieth M., Gibson F. [et al.]// *Aliment Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 42. – N 6. – P. 649–663.
9. Luo T, Chen B., Zhao Z. Histamine H2 receptor activation exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function./ Luo T, Chen B., Zhao Z. [et al.] // *Basic. Res. Cardiol.* – 2013. – Vol.108. – N 3. – P. 342.
10. Monczor F. Current Knowledge and Perspectives on Histamine H1 and H2 Receptor Pharmacology: Functional Selectivity, Receptor Crosstalk, and Repositioning of Classic Histaminergic Ligands/ Monczor F., Fernandez N. // *Molecular Pharmacology.* – 2016.- Vol. 90. - N 5. – P. 640–648.
11. Nieto-Alamilla G. The Histamine H3 Receptor: Structure, Pharmacology, and Function / Nieto-Alamilla G., Márquez-Gómez R., García-Gálvez A.-M. [et al.]// *Molecular Pharmacology.* – 2016. – Vol. 90. – N 5. – P. 649–673.
12. Notcovich C. Histamine acting on H1 receptor promotes inhibition of proliferation via PLC, RAC, and JNK-dependent pathways. / Notcovich C., Diez F., Tubio M.R. [et al.]// *Exp. Cell. Res.* – 2010. – Vol. 316. – P. 401–411.
13. Panasyuk, E.N., Sklyarov, Ya.P., Karpenko, L.N., 1979. Ultrastrukturnuye i mikrochimicheskiye prozessy v geludochnukh gelezach. Kiev –Zdorov'ya, 136 p. (in Russian).
14. Panula P. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine receptors. / Panula P., Chazot P.L., Cowart M. [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 2015. – Vol. 67. – P. 601–655.
15. Popielski L. O fizjologicznych własnościach β-imidazolyletylaminy. *Rozpr. Wydziału Mat. Przyr.* 1916, III AU s. 3 T. 16 B: 449–474. [In Polish].
16. Sigterman K.E. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. / Sigterman K.E., van Pinxteren B., Bonis P.A. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 5:CD002095.
17. Schubert M.L. Control of gastric acid secretion in health and disease./ Schubert M.L., Peura D.A.// *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – N 7. – P. 1842–1860.
18. Sklyarov, A.Y., 1988. Osobennosti sovmestnogo vliyaniya serotoninina s histaminom na sekretornuyu funkczuyu geludochnukh gelez. *Fiziologicheskij gurnal SSSR im. I.M.Sechenova*, 74 (9), 1302 – 1308 (in Russian).
19. Sklyarov, A.Y., Panasyuk, E.N., Timochko, M.F. 1991. Vzaimootnochenie megdu okislitelno-vostanovitelnumi reakziyami i napryagieniem kisloroda v slizistoy obolochke geludka krus pri deystviyi mediatornych vechestv. *Fiziologicheskij gurnal SSSR im. I.M.Sechenova*, 77 (10), 86 – 93 (in Russian).
20. Sklyarov, A.Y., 1995. Sekretorna funkziya chlunkovuch zaloz pru spilniy dii azetulcholynu, adenzuntrufosfornoyi kuslotu ta gistaminu. *Fiziologicheskij gurnal*, 41 (3-4), 9–13 (in Ukrainian).
21. Sklyarov, A.Y., Kosuyi, E.R., Sklyarov, E.Y., 2011. Osnovu gastroenterologii. Lviv – Kwart, 289 p. (in Ukrainian).
22. Sklyarov, Ya.P., 1954. Geludochnaya sekreziya. Kiev-Gosudarstvennoe medizinskoe izdatelstvo USSR, 190 p. (in Russian).
23. Sklyarov, Ya.P., 1961. Geludochnaya sekreziya. (Vtoroe izdaniye). Moskva-Medgiz, 219 p. (in Russian).
24. Zampeli E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders / Zampeli E., Tiligada E. // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol.157. – N 1. – P. 24–33.
25. Zeng Z. Disruption of histamine H2 receptor slows heart failure progression through reducing myocardial apoptosis and fibrosis./ Zeng Z., Shen L., Li X. [et al.]// *Clin. Sci. (Lond).* – 2014. – Vol.127. – N 7. – P. 435–448.
26. Zhao C.M. The ECL cell: relay station for gastric integrity/ Zhao C.M., Chen D. // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol.19. – N 1. – P. 98–108.

Стаття надійшла 1.12.2016

Після допрацювання 12.12.2016

Прийнята до друку 16.12.2016