

УДК 616.33-002-005.1:547.92

## Abstract

I. D. Duzhiy<sup>1</sup>,  
V. O. Bratushka<sup>2</sup>,  
I. M. Medvedeva<sup>2</sup>,  
I. M. Likhonya<sup>2</sup>,  
S. V. Kharchenko<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Sumy State University Medical  
Institute;

<sup>2</sup>Sumy Regional Clinical Hospital,  
48 Troitska st., Sumy 40022,  
Ukraine

## STEROID METABOLISM IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL BLEEDING ULCERS

**Background.** There are controversies in protective mucosal or other roles of oestrogens on the gastrointestinal tract in the literature. This underlines the scientific topicality.

**The aim was** to study blood values of the circulatory oestrogen and gonadotropins (luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone) in patients with gastroduodenal bleeding ulcers considering their recurrence course.

**Materials and Methods.** A total of 63 patients with bleeding ulcers and 48 healthy persons were studied by the immunoenzyme method for hormones.

**Results.** Patients with bleeding ulcers (28 %) had a peripheral dysoestrogenaemia with significantly lower circulatory oestrogen value ( $p < 0.05$ ) than in healthy persons (4 %). Recurrent course appeared 3.8-fold frequent in patients with hypoestrogenaemia than in patients with normal value ( $p < 0.05$ ). No changes in plasma gonadotropin values of patients with bleeding ulcers were detected.

**Conclusions.** The lowering of circulatory plasma oestrogen in patients with bleeding ulcers presents a sign of severity. Studies of treatment with oestrogen for gastro-intestinal bleedings are required. Further hormonal research of all metabolic steroid pathways remains topical.

**Keywords:** bleeding, hormones, oestrogen, ulcer disease.

Corresponding author: [info@dgs.sumdu.edu.ua](mailto:info@dgs.sumdu.edu.ua)

## Резюме

I. Д. Дужий<sup>1</sup>,  
В. О. Братушка<sup>2</sup>,  
І. М. Медведєва<sup>2</sup>,  
І. М. Лохоня<sup>2</sup>,  
С. В. Харченко<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Медичний інститут Сумського  
державного університету;

<sup>2</sup> Сумська обласна клінічна лікарня,  
вул. Троїцька, 48, м. Суми,  
40022, Україна

## СТЕРОЇДНИЙ ОБМІН У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВІ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІ КРОВОТЕЧІ

**Вступ.** За даними літератури, існують суперечності щодо мукозозахисного та інших впливів естрогенів на шлунково-кишковий тракт. Наведене обґрунтовує актуальність проблеми.

**Мета** – вивчити рівні циркулюючого естрогену та гонадотропінів (лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулювальний гормон) у крові хворих із виразковими гастроудоденальними кровотечами та порівняти їх з урахуванням рецидивного перебігу.

**Матеріали і методи.** Досліджено перебіг хвороби у 63 осіб із виразковими кровотечами та вивчено гормональний статус 48 здорових волонтерів, застосовуючи імуноферментний метод визначення концентрації гормонів.

**Результати.** Хворі з виразковими шлунково-кишковими кровотечами (28 %) мають периферичну дисестрогенемію у вигляді достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчого рівня циркулюючого естрогену порівняно зі здоровими особами (4 %). При гіпоестрогенемії виникають рецидивні кровотечі у 3,8 рази частіше, ніж за нормальної концентрації естрогену ( $p < 0,05$ ). Змін щодо вмісту сироваткових статевих гонадотропів у хворих із виразковими кровотечами порівняно зі

#### Резюме

І. Д. Дужий<sup>1</sup>,  
В. А. Братушка<sup>2</sup>,  
І. М. Медведєва<sup>2</sup>,  
І. Н. Лохоня<sup>2</sup>,  
С. В. Харченко<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Медичинський інститут Сумського державного університету;

<sup>2</sup> Сумська обласна клінічна лікарня, ул. Троїцька, 48, г. Суми, 40022, Україна

здоровими особами не виявлено.

**Висновки.** Зниження циркулюючого естрогену в сироватці крові у хворих із виразковими кровотечами є ознакою тяжкості хвороби. Заслуговує на вивчення застосування естрогенів під час лікування шлунково-кишкових кровотеч. Майбутні гормонологічні дослідження всіх ланок стероїдного обміну залишаються актуальними.

**Ключові слова:** кровотеча, гормони, естроген, виразкова хвороба.

#### СТЕРОИДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

**Введение.** По данным литературы, существуют противоречия относительно мукозозащитного и других влияний эстрогенов на желудочно-кишечный тракт. Это обосновывает актуальность проблемы.

**Цель** – изучить уровни циркулирующего эстрогена и гонадотропинов (лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон) в крови больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями и сравнить их, учитывая рецидивное течение.

**Материалы и методы.** Исследовано течение болезни у 63 больных с язвенными кровотечениями и изучен гормональный статус 48 здоровых волонтеров, используя иммуноферментный метод определения концентрации гормонов.

**Результаты.** Больные с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями (28 %) имеют периферическую дисэстрогению в виде достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкого уровня циркулирующего эстрогена по сравнению со здоровыми (4 %). При гипоестрогемии возникают рецидивные кровотечения в 3,8 раз чаще, чем при нормальной концентрации эстрогена ( $p < 0,05$ ). Изменений относительно сывороточных половых гонадотропинов у больных с язвенными кровотечениями в сравнении со здоровыми не выявлено.

**Выводы.** Снижение циркулирующего эстрогена в сыворотке крови у больных с язвенными кровотечениями является признаком тяжести. Заслуживает внимания изучение эстрогенов при лечении желудочно-кишечных кровотечений. Будущие гормональные исследования всех звеньев стероидного обмена остаются актуальными.

**Ключевые слова:** кровотечение, гормоны, эстроген, язвенная болезнь.

Автор, відповідальний за листування: [info@dgs.sumdu.edu.ua](mailto:info@dgs.sumdu.edu.ua)

#### Вступ

У кінці 70-х років ХХ століття фахівці наукової групи Andre Robert довели наявність захисного механізму простагландинів слизової оболонки шлунково-кишкового тракту щодо розвитку можливих кровотеч виразкової етіології [1]. З того часу відбулася зміна погляду на виразкоутворення від теорії кислотності, за якою «без кислоти немає виразки», до теорії гормонопротекції, згідно з якою «без порушень нормально-

го гормонального забезпечення немає виразки» [2].

Системна дія стероїдних гормонів є ключовою основою теорії гормонів. Наявність виразкового дефекту і, як наслідок, кровотечі супроводжується певним порушенням іннервації зони виразки, з огляду на це при такій кровотечі діє загальнопатологічний закон Cannon-Rosenblueth (закон денервації), за яким основна роль у компенсаторній регуляції функції травного тракту «відводиться» гормональному кон-



тролю [3], зокрема й статевим стероїдам [4]. Порушення місцевого ендокринного балансу у зоні кровоточивої виразки зі схильністю до дефіциту (гіпоконцентрації) гормонів наведене у дослідженні [5].

Відомо, що статеві стероїди мають широкий спектр властивостей, серед яких, окрім основної, спрямованої на статевий розвиток і репродукцію, визначено вплив на стабілізацію кров'яного тиску, регуляцію мезентеріального кровообігу, кореляцію рівня гемоглобіну крові, протекцію ішемії органів за наявності кровотрати [6–12]. З огляду на вищеперелічене виникає питання щодо можливості застосування стероїдів при лікуванні виразкової кровотечі. Поряд із цим виявлена наявність порушень метаболізму статевих стероїдів у хворих на виразкову хворобу порівняно зі здоровими особами [13–15]. У жінок із виразковою хворобою існує яєчниковна дисфункція, що особливо проявляється у період менопаузи [16, 17]. На тлі старечих фізіологічних стероїдодефіцитів виразкова хвороба набуває більш тяжкого перебігу [18, 19]. За неускладненої виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки рівні естрогену й тестостерону корелюються позитивно з рецидивною клінікою хвороби [20]. Не виключено, що гіпоестрогенемія є проявом нервово-рецепторних порушень чи змін активності естрогенів у хворого. Існують дані, що ферменти синтезовані в епітеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту, здатні самостійно метаболізувати естроген [4].

Спроби використання у 60-ті роки минулого століття при експериментальній терапії синтетичних аналогів естрогену у хворих на виразкову хворобу не призвели до статистично достовірної різниці у лікуванні [21]. Проте вже наприкінці 20-го століття при виразковій хворобі, ускладненій кровотечею, зокрема з виявленими судинними мальформаціями слизової гастродуоденальної зони, використання фітоестрогенів виявилось успішним [22, 23]. У 2009 році експериментально доведено, що естроген проявляє мукозахисні властивості відносно шлунково-кишкового тракту [24].

Підсумовуючи вищеперелічене, очевидно, що доцільність застосування естрогену та його регуляторів при виразкових кровотечах потребує подальших клінічних досліджень [25, 26].

**Актуальність проблеми.** На тлі широкої пропозиції фармакологічних фірм сьогодні можна цілеспрямовано впливати на стероїдогенез,

з огляду на що пошук специфічної стероїдотропності до естрогенів органів травної системи за умов патологічних відхилень, зокрема при кровотечах виразкової етіології, є науково-практичним питанням, вирішення якого може сприяти розробленню етіопатогенетичної терапії таких кровотеч [27]. Дослідження стероїдного обміну і його корекція, спрямовані на розвиток гендерної медицини, можуть сприяти персоналізації під час лікування кожного окремого хворого, адже відомо, що, починаючи від народження, концентрації гормонів і рецепторні до них анатомічні поля змінюються залежно від статі [28]. Вищеперелічене обґрунтовує актуальність цієї проблеми.

**Мета** – вивчити рівні циркулюючого естрогену та гонадотропнів (лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулювальний гормон) у крові хворих із виразковими гастродуоденальними кровотечами та порівняти їх з урахуванням рецидивного перебігу ускладнення.

#### **Методи і матеріали дослідження**

У 2014 році проаналізовано перебіг захворювання у 63 хворих (41 чоловіків, 22 жінок) із виразковими гастродуоденальними кровотечами та 48 здорових волонтерів (13 чоловіків, 35 жінок) на базі Обласного центру шлунково-кишкових кровотеч Сумської обласної лікарні та Медичного інституту Сумського державного університету. Критеріями рецидивного перебігу кровотечі були анамнез попередніх кровотеч та рецидивів у стаціонарі. Критеріями до включення на дослідження були вік хворих понад 18 років, забір венозної крові для дослідження на гормони до початку інтенсивної та інгібіторної терапій, госпіталізація хворого до спеціалізованого хірургічного відділення, відсутність гормонотерапії у хворого та його згода на дослідження.

Досліджені були поділені на групи: основну (n = 61) і контрольну (n = 48). Не включено до аналітичної роботи 2 хворих із 63 з огляду на технічний аспект забору крові, внаслідок чого проби на визначення концентрації гормонів у цих хворих були малоінформативними. В осіб жіночої статі визначали фази менструального циклу за даними менструального анамнезу та ультразвукового дослідження. В осіб чоловічої статі проводили пальцьове та ультразвукове обстеження передміхурової залози. Менопаузи у жінок визначали за клінікою і анамнезом. Ключовим при цьому була наявність аменореї біль-



ше 1 року та патогномонічні клімактеричні приливи.

Дослідження концентрації гормонів у сироватці крові проводили із застосуванням твердофазного імуноферментного методу згідно з протоколами виробника (ХЕМА Со., Ltd). Результати концентрації гормонів визначали за калібрувальними даними інструкцій виробника. Для чоловіків вважався нормальним рівень естрадіолу від 0,029 до 0,3 нмоль/л, фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) – 0,8–25 МО/л, лютеїнізуючого гормону (ЛГ) – 1,5–9 МО/л. У жінок репродуктивного віку рівень гормонів залежав від фази циклу: за фолікулярної фази рівень естрадіолу вважався нормальним у межах 0,05–0,7 нмоль/л, ФСГ – 3–12 МО/л, ЛГ – 2–9,5 МО/л відповідно; за лютеїнової фази для естрадіолу – 0,1–1,1 нмоль/л, ФСГ – 2–12 МО/л, ЛГ – 10–45 МО/л відповідно; за овуляторної фази для естрадіолу – 0,34–1,8 нмоль/л, ФСГ – 6–25 МО/л, ЛГ – 0,5–17 МО/л відповідно; у період менопаузи для естрадіолу – до 0,23 нмоль/л, ФСГ – 10–150 МО/л, ЛГ – 5–57 МО/л відповідно. У процесі статистичної обробки одержаних даних використовували t-тест для визначення достовірності з порогом  $p < 0,05$  та за допомогою статистичної програми MF-Calc, Франція [29].

#### Результати дослідження та їх обговорення

Під час вивчення концентрації естрогену виявлено, що серед досліджених хворих чоловічої статі у 2 осіб середній рівень гормону становив 0,021 нмоль/л, коливаючись від 0,02 до 0,021 нмоль/л; у 38 осіб чоловічої статі середня концентрація становила 0,192 нмоль/л, коливаючись від 0,096 до 0,291 нмоль/л.

У хворих жіночої статі репродуктивного віку концентрації естрогену були такими: у фолікулярній фазі ( $n = 7$ ) у середньому 0,031 нмоль/л, коливаючись від 0,017 до 0,041 нмоль/л; у лютеїнової фазі ( $n = 5$ ) – 0,068 нмоль/л, коливаючись від 0,025 до 0,099 нмоль/л; в овуляторній фазі ( $n = 1$ ) – 0,021 нмоль/л відповідно. У період менопаузи ( $n = 6$ ) рівень гормону становив у середньому 0,197 нмоль/л, коливаючись від 0,137 до 0,224 нмоль/л. У 2 осіб у цей період концентрація естрогену сироватки крові становила у середньому 1,599 нмоль/л, коливаючись від 2,678 до 0,26 нмоль/л.

Таким чином, естрогенова дисгормонемія у сироватці крові мала місце у 17 (28 %) досліджених. При цьому гіпоестрогенемія зафіксова-

на у 15 (25 %) хворих основної групи. У здорових осіб контрольної групи такий рівень гормону встановлено у 2 (4 %) осіб ( $Z = 2,648$ ,  $p < 0,05$ ). У групі хворих із виразковими кровотечами за наявної гіпоестрогенемії частота рецидивного перебігу кровотечі діагностована у 12 (80 %) осіб з 15. У групі хворих із нормальною концентрацією естрогену рецидивний перебіг кровотечі зафіксовано у 10 (21 %) осіб із 46 відповідно ( $Z = 3,754$ ,  $p < 0,05$ ). Тобто при гіпоестрогенемії рецидивні кровотечі були частішими у 3,8 раза, порівняно з особами при нормальному рівні естрогену ( $p < 0,05$ ). Цей факт, на нашу думку, є досить вагомим для можливо-го вирішення патогенезу рецидивних шлунково-кишкових кровотеч.

У процесі дослідження встановлено, що змін у концентрації статевих гонадотронінів у основній і контрольній групах не було, всі показники були в межах норми.

З огляду на гіпоконцентрацію естрогену у крові досліджених становить інтерес вивчення різних ланок естрогеногенезу, поділяючи його на складові: середовищний естроген і ендокринні пертурбатори – 1; надходження, обіг і споживання естрогену – 2; пули естрогену – 3; контроль естрогену – 4; секреція естрогену – 5; екскреція естрогену – 6. Запропонована нами концептуальна схема обміну (метаболізму) естрогену показує його шляхи від зовнішнього середовища (1) до виділення з організму (рис. 1). Надходячи в організм із деякими продуктами, естроген проходить шлях перетворення у шлунково-кишковому тракті і печінці – 2. Частина його при цьому відкладається у відповідних депо (жирова тканина та інші – 3), а інша частина через кровоносне русло впливає на органи-мішені та кортико-гіпоталамо-гіпофізарний комплекс – 4, що діє на органи-продуценти (5). Деяка частина «загального внутрішнього естрогену» метаболізується і екскретується (шкірою, нирками та слизовими різними органами – 6). З огляду на вищенаведену запропоновану нами схему обміну естрогену в організмі людини, починаючи від зовнішнього середовища до метаболізму та екскреції впливає, що основна роль у цьому «циклі» належить шлунково-кишковому тракту. Таким чином, патологічне коло обміну естрогену «запускається» при кровотечі, що можна подати такою схемою (рис. 2).

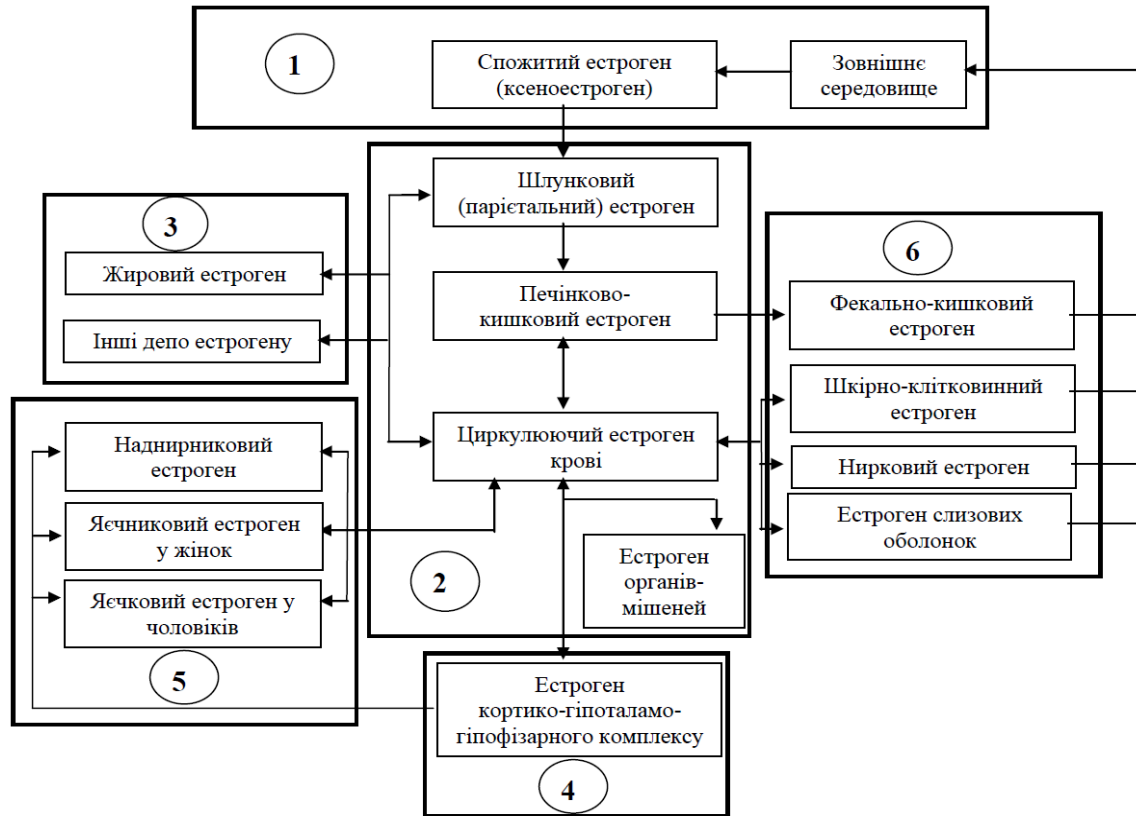


Рисунок 1 – Схематичний процес обміну естрогену в нормі

Наведене патофізіологічне коло у хворих на рецидивні кровотечі ускладнюється можливим ятрогенним впливом, що у процесі лікування зумовлене інгібіторами протонної помпи, які зменшують активність парієтальних клітин

шлунка щодо естрогену. Наведене викликає порушення всмоктування естрогену та його загального рівня у сироватці крові хворого [30, 31].



Рисунок 2 – Патофізіологічне гормональне (естрогенове) коло при шлунково-кишковій (виразковій) кровотечі

Вищеперелічене дає привід розглядати кровоточиві виразки як гормонодефіцитний стан «місцевого» шлункового генезу. У процесі дослідження у значній кількості хворих (28 %) із виразковими кровотечами встановлено наяв-

#### Висновки

1. Хворі з виразковою шлунково-кишковою кровотечею (28 %) мають периферичну дисестрогенемію у вигляді достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчого рівня циркулюючого естрогену порівняно зі здоровими особами (4 %).

2. При гіпоестрогенемії виникають рецидивні кровотечі у 3,8 раза частіше, ніж за нормальної концентрації естрогену ( $p < 0,05$ ).

#### Перспективи подальших досліджень

З огляду на патофізіологічне коло при шлунково-кишкових кровотечах доцільно поглиблено вивчити безпосередні та віддалені наслідки за-

ність гіпоестрогенемії, яка у 80 % хворих зумовлювала рецидивні кровотечі. З огляду на це можна вважати, що гіпоестрогенемія є однією з патофізіологічних ланок виразкових кровотеч.

3. Наявна гіпоестрогенемія може розглядатися як параклінічна ознака ризику тяжкого рецидивного клінічного перебігу виразкової кровотечі.

4. При лікуванні шлунково-кишкових кровотеч доцільне парентеральне насичення організму хворих естрогенами.

5. Змін щодо вмісту сироваткових статевих гонадотропів у хворих із виразковими кровотечами порівняно зі здоровими особами не виявлено.

стосування естрогенів та модуляторів стероїдного обміну під час лікування виразкових шлунково-кишкових кровотеч у клініко-експериментальних умовах.

#### References (список літератури)

1. Tarnawski A, Ahluwalia A, Jones MK. Gastric cytoprotection beyond prostaglandins: cellular and molecular mechanisms of gastroprotective and ulcer healing actions of antacids. *Curr. Pharm. Des.* 2013;19(1):126-32.
2. Banić M, Malfërtheiner P, Babić Z et al. Historical impact to drive research in peptic ulcer disease. *Dig. Dis.* 2011;29(5):444-53.
3. Cannon WB, Rosenblueth A. *The Supersensitivity of Denervated Structures: A Law of Denervation*. New York: MacMillan, 1949. 245 p.
4. Bouguen G, Dubuquoy L, Desreumaux P et al. Intestinal steroidogenesis. *Steroids.* 2015 Nov;103:64-71.
5. Trofimov MV. [Mucosal changes in the peri-ulcer zone and endocrine system in patients with gastroduodenal ulcer, complicated by hemorrhage]. *Klin. Khir.* 2014 Jul;(7):17-9.
6. Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2013 Oct;125(7):311-8.
7. Ziemens B, Wallaschofski H, Völzke H et al. Positive association between testosterone, blood pressure, and hypertension in women: longitudinal findings from the Study of Health in Pomerania. *J. Hypertens.* 2013 Jun;31(6):1106-13.
8. del Campo L, Guvenc Tuna B, Ferrer M et al. Testosterone and  $\beta$ -oestradiol prevent inward remodelling of rat small mesenteric arteries: role of NO and transglutaminase. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2013 Jun;124(12):719-28.
9. Ekart R, Taskovska M, Hojs N et al. Testosterone and hemoglobin in hemodialysis male and female patients. *Artif. Organs.* 2014 Jul;38(7):598-603.
10. Hou Y, Zhang S, Wang L et al. Estrogen regulates iron homeostasis through governing hepatic hepcidin expression via an estrogen response element. *Gene.* 2012 Dec 15;511(2):398-403.
11. Soljancic A, Ruiz AL, Chandrashekar K et al. Protective role of testosterone in ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013 Jun 1;304(11):R951-8.
12. Doucet D, Badami C, Palange D et al. Estrogen receptor hormone agonists limit trauma hemorrhage shock-induced gut and lung injury in rats. *PLoS One.* 2010 Feb 25;5(2):e9421.
13. Bodnia E, Dejneko NF. [Blood levels of pituitary gonadotropins, sex hormones, gastrin and cAMP in duodenal ulcer]. *Klin. Med. (Mosk.)*. 1989 Sep;67(9):81-4.



14. Loginov AS, Arbuzova AG, Astaf'eva OV, Amirov NSh. [Content of sex steroid hormones of the blood in patients with gastric and duodenal peptic ulcer]. *Vrach. Delo*. 1988 Oct;(10):49-52.
15. Vainshtein SG, Klimova NA. [Effect of female sex hormones on the secretory function of the stomach in patients with peptic ulcer]. *Sov. Med.* 1972 Aug;35(8):112-4.
16. Petrov EE. [Blood level of sex hormones in women with duodenal ulcer disease]. *Uroven polovykh steroidnykh gormonov krovi u zhenshchin s yazvennoy boleznyu dvenadtsatiperstnoy kishki. Lik. Sprava*. 1998; 7: 61-63.
17. Golubova EV. [The differential features of clinical course of ulcer disease in male and female adolescents]. *Otlichitelnye osobennosti klinicheskogo techeniya yazvennoy bolezni u yunoshey i devushek. Oхрана здоровья детей и подростков*. 1987; 18: 105-108.
18. Redchits IV, Petrov EE. [The age-related characteristics of the clinical picture of duodenal ulcer in women]. *Lik. Sprava*. 1995 May-Jun;(5-6):149-52.
19. Redchits IV, Petrov EE, Katerinchuk IP. [Etiological and pathogenetic factors of ulcer disease in women (literature review)]. *Etiologicheskie i patogeneticheskie faktory yazvennoy bolezni u zhenshchin (obzor literatury)*. *Lik. Sprava*. 1992; 9: 15-17.
20. Dudarenko SV, Malov IuS, Karlov VA, Kulyga VN. [Functional state of the hypothalamo-hypophyseal-gonadal system in patients with duodenal ulcer]. *Klin. Med. (Mosk.)*. 1990 Mar;68(3):93-6.
21. Doll R, Langman MJ, Shawdon HH. Treatment of gastric ulcer with oestrogens. *Gut*. 1968 Feb;9(1):46-7.
22. Romanov AN. [Use of phytoestrogens in complex treatment of gastroduodenal ulcer disease, complicated by bleeding or perforation]. *Primenenie fitoekdisteroïdov v kompleksnom lechenii yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki, oslozhennoy zheludochno-kishechnym krovotечением ili perforatsiey yazvy* : avtoref. dis. ... k. med. nauk : 14.00.27 / RGMU im. I.P. Pavlova. — Ryazan, 2005. 23 s.
23. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* 1999 Oct;94(10):2909-11.
24. Kumtepe Y, Borekci B, Karaca M et al.. Effect of acute and chronic administration of progesterone, estrogen, FSH and LH on oxidant and antioxidant parameters in rat gastric tissue. *Chem. Biol. Interact.* 2009 Nov 10;182(1):1-6.
25. Grigorenko YI. [Impact of autologous lymphocytes, timalin, testosterone and chorionic gonadotropin on procoagulation activity of cell culture of gastric epithelium in male patients with peptic ulcer and testosterone insufficiency]. *Vliyanie autologichnykh limfotsitov, timalina, testosterona i khorionicheskogo gonadotropina na prokoagulyantnyuyu aktivnost kultury kletok epiteliya zheludka u bolnykh muzhskogo pola s pepticheskoy yazvoy i testosteronovoy nedostatochnostyu. Sучас. гастроентерологія*. 2006; 3: 22-25.
26. Grigorenko YI. [Hormone-assisted proliferative, fibrinolytic and procoagulation activity of gastric and duodenal epithelium in female patients with gastroduodenal disease and hypoenestrogenemia after eradication of *Helicobacter pylori*]. *Gormonooposredovannaya proliferativnaya, fibrinoliticheskaya i prokoagulyantnaya aktivnost epiteliya zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u bolnykh zhenskogo pola s patologiei gastroduodenalnoy zony i gipoestrogeniey posle eradikatsii *Helicobacter pylori**. *Крым. мераневм. журн.* 2005;1: 107-113.
27. Schmitt E, Dekant W, Stopper H. Assaying the estrogenicity of phytoestrogens in cells of different estrogen sensitive tissues. *Toxicol. In Vitro*. 2001 Aug-Oct;15(4-5):433-9.
28. Herruzo AJ, Mozas J, Alarcón JL et al. Sex differences in serum hormone levels in umbilical vein blood. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1993 Apr;41(1):37-41.
29. Fletcher R, Fletcher C, Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatelnoy meditsiny*. Per.s angl. M. Media Sfera, 1998. 352с.
30. Barclay L, Vega CP. Proton Pump Inhibitors but Not H2RAs Linked to Fracture Risk. Medscape Education Clinical Briefs. CME/CE Released: 05/20/2011. Retrieved from: <http://www.medscape.org/viewarticle/743092>



31. Thanoon I, Mahmood A. Effect of omeprazole on reproductive hormonal levels and sexual function in male patients with peptic ulcer disease. *Q.M.J.* 2011;7(12):190-198. Retrieved from:

<http://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&aId=36805>

*(received 08.12.2015, published online 28.03.2016)*

*(одержано 08.12.2015, опубліковано 28.03.2016)*

