

ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ ОГРАНИЧИВАЮТ ПОВРЕЖДЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ СТРЕССЕ

Е. А. Гусакова (elena-gusakova83@mail.ru),
И. В. Городецкая (gorodecka-iv@mail.ru)

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Витебск, Беларусь

Введение. В настоящее время наблюдается рост распространённости заболеваний органов пищеварения, поэтому поиск новых методов профилактики и лечения патологии желудочно-кишечного тракта – актуальная задача физиологии и медицины.

Цель исследования – изучить гастропротективное действие йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) при стрессе и раскрыть его механизмы.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах-самцах с использованием стрессоров разной природы (эмоциональный, физический, химический) и длительности (от 30 минут до 3 месяцев). Тиреоидный статус изменяли путем введения мерказолила (25 мг/кг) или малых доз L-тироксина (1,5-3,0 мкг/кг). Поражение слизистой оболочки желудка (СОЖ) оценивали по тяжести, частоте, множественности, язвенному индексу или индексу поражения.

Результаты. Действие разных стрессоров вызывает повреждение СОЖ, выраженность которого зависит от интенсивности и продолжительности действия раздражителя. Экспериментальный гипотиреоз провоцирует более выраженное поражение СОЖ при стрессе, тогда как малые дозы L-тироксина обладают гастропротективным эффектом в этих условиях. Основные механизмы защитного действия ЙТГ при стрессе – ограничение интенсификации перекисного окисления липидов и протеолиза, стимуляция экспрессии ранних генов.

Заключение. Полученные результаты открывают новый способ повышения устойчивости СОЖ к воздействию стрессоров разной природы и интенсивности, могут быть применены в практике гастроэнтерологии для обоснования необходимости изучения и коррекции тиреоидного статуса у соответствующей категории пациентов.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, стресс, язва желудка, профилактика.

Для цитирования: Гусакова, Е. А. Йодсодержащие тиреоидные гормоны ограничивают повреждение слизистой оболочки желудка при стрессе / Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая // Гепатология и Гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 1. С. 71-76. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-71-76>

IODINE-CONTAINING THYROID HORMONES LIMIT THE DAMAGE OF THE GASTRIC MUCOSA UNDER STRESS

I. V. Gorodetskaya, E. A. Gusakova

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Background. Currently, there has been an increase in the prevalence of diseases of the digestive system, so the search for new methods of prevention and treatment of gastrointestinal tract pathology is an urgent task of physiology and medicine.

Objective. To study the gastroprotective effect of iodine-containing thyroid hormones (ITH) in stress and to reveal its mechanisms.

Materials and methods. The study was performed on male rats using stressors of various nature (emotional, physical, chemical) and duration (from 30 minutes to 3 months). Thyroid status was altered by administration of Mercazolil (25 mg / kg) or small doses of L-thyroxine (1.5-3.0 µg / kg). Gastric mucosa lesion was assessed on the basis of its severity, frequency, multiplicity, ulcer index or damage index.

Results. Various stressors cause damage to the gastric mucosa, its severity depending on the intensity and duration of the action. Experimental hypothyroidism induces more marked damage to the gastric mucosa under stress, whereas small doses of L-thyroxine have a gastroprotective effect under the same conditions. The main mechanisms of the protective action of ITH under stress are: limiting the intensification of lipid peroxidation and proteolysis, stimulating early genes expression.

Conclusion. The obtained results represent a new way to increase gastric mucosa resistance to the effects of stressors of different nature and intensity and can be applied in gastroenterology practice to justify the need for studying and correcting the thyroid status in a corresponding category of patients.

Keywords: thyroid hormones, stress, stomach ulcer, prophylaxis.

For citation: Gusakova EA, Gorodetskaya IV. Iodine-containing thyroid hormones limit the damage of the gastric mucosa in stress. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(1): 71-76. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-71-76>

Введение

Изучение физиологических механизмов, ограничивающих или предотвращающих повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ) при действии разных факторов, необходимо для поиска и внедрения в практику гастроэнтерологии новых методов профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. В настоящее время наблюдается рост распространенности и расширение возрастных границ патологии органов пищеварения, изменяется структура и патоморфоз данных заболеваний. Основной причиной повреждения СОЖ является стресс [1]. Установленная ранее важная роль йодсодержащих гормонов щитовидной железы в антистресс-системе позволяет полагать возможность ограничения под их влиянием поражения СОЖ в этих условиях.

Цель исследования – изучить гастропротективное действие йодсодержащих гормонов щитовидной железы при стрессе и раскрыть его механизмы.

Материалы и методы

Работа выполнена на половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 180-240 г в осенне-зимний период (разрешение комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными УО «ВГМУ» от 25.09.2012 и 1.03.2013). При проведении экспериментов с животными соблюдались международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». Крысы, которых брали в эксперимент, были предварительно (в течение 30 суток) адаптированы к обстановке и контакту с людьми.

Для обоснования универсального характера защитного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы в отношении СОЖ использовали стрессоры разной природы (эмоциональный, физический, химический) и длительности (от 30 минут до 3 месяцев).

Иммобилизационный стресс осуществляли жесткой фиксацией крыс (привязыванием к деревянному столику в положении на спине без ограничения подвижности головы) в течение 3 и 6 часов при комнатной температуре [2].

Температурный стресс моделировали воздействием на животных, с одной стороны, повышенной температуры (при этом крысы находились в условиях свободного поведения в суховоздушном термостате «Labor Muszeriparl Muvek» при 42°C в течение 3 часов или при 55°C в течение 40 минут) – тепловой стресс [3], с другой стороны, пониженной (40С) (животные находились в индивидуальных металлических клетках, исключающих возможность их взаимного обогрева, в течение 3 и 6 часов) – холодовой стресс [4].

Комбинированный стресс (иммобилизационно-тепловой – ИТС и иммобилизационно-холодовой – ИХС) воспроизводили одновременным применением температурных воздействий в указанном режиме и иммобилизации.

Краудинг-стресс вызывали скученным содержанием животных по 18 особей в стандартных пластиковых клетках размером 20×30×40 см в течение 1, 2 и 3 месяцев [5].

Эмоциональный стресс моделировали «свободным плаванием животных в клетке» (СПК) [6] в течение 1 часа однократно (острый) и по 1 часу в течение 10 дней (хронический), для чего крыс по 5 особей помещали в стандартную пластиковую клетку, заполненную водой (t 22°C) на высоту 15 см и закрытую сверху сеткой (расстояние до поверхности воды 5 см) [7].

Кратковременные стрессы воспроизводили путем помещения крыс в холодовую камеру с температурой 4°C на 30 минут (физический стресс), введением 25% раствора этанола (однократно внутривентрикулярно в дозе 3,5 г/кг массы тела) (химический стресс), СПК в течение 30 минут [8].

Тиреоидный статус изменяли путем внутривентрикулярного введения специальным металлическим зондом в 1% крахмальном клейстере, с одной стороны, тиреостатика мерказолила, с другой, малых доз L-тироксина. Мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) вводили в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней. L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) вводили в малых дозах, близких к физиологическим (1,5-3,0 мкг/кг, 28 дней), которые не влияли на частоту сердечных сокращений, прирост массы тела и концентрацию эндогенных йодсодержащих тиреоидных гормонов к крови. При нахождении животных в условиях краудинг-стресса препараты, модулирующие тиреоидный статус, после указанных сроков вводили в половинной дозе до конца эксперимента.

Животных декапитировали под уретановым наркозом (1 г/кг массы тела) через 1 час после стрессорных воздействий, в случае краудинг-стресса или хронического эмоционального стресса – на следующий день после их окончания. Для изучения состояния СОЖ за сутки до исследования крыс лишали пищи, сохраняя свободный доступ к воде. Желудок удаляли, вскрывали вдоль большой кривизны и промывали физиологическим раствором. Состояние СОЖ изучали визуально в отраженном свете под малым увеличением.

Поражение СОЖ оценивали по тяжести (ТП), частоте (ЧП), множественности (МП), язвенному индексу (ЯИ), при использовании эмоциональ-

ного и кратковременных стрессов по индексу поражения (ИП). ЧП изучали по отношению числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе. ТП исследовали по числу повреждений на одну крысу и по балльной шкале – при ульцерации: 1 балл – эрозии, 2 балла – единичные язвы, 3 балла – множественные язвы, 4 балла – пенетрирующие или прободные язвы; при наличии только кровоизлияний: 1 балл – площадь кровоизлияний 0-1,9 мм², 2 балла – 2-3,9 мм², 3 балла – 4-5,9 мм², 4 балла – 6-8 мм². МП определяли по отношению числа повреждений СОЖ у всех крыс к числу животных в группе [9]. ИП оценивали по сумме ТП, ЧП и МП [10], ЯИ – по сумме ТП и удвоенной ЧП [11].

Для выяснения механизмов гастропротективного действия ЙТГ определяли состояние систем перекисного окисления липидов (ПОЛ) – интенсивность ПОЛ и антиоксидантный потенциал, протеолиза – протеолитическую активность и активность ингибиторов протеиназ, а также экспрессию ранних генов.

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) изучали по концентрации одного из начальных, диеновых конъюгатов (ДК), и постоянного конечного – малонового диальдегида (МДА) [12] продуктов этого процесса. Содержание белка исследовали по Lowry [13], уровень общих липидов – сульфосфосфованилиновой реакцией. Трипсиноподобную активность, активность основных эндогенных ингибиторов протеиназ – α 1-антитрипсина (α 1-АТ) и α 2-макроглобулина (α 2-МГ) – определяли по методу И. Ю. Карягиной с соавт. [14]. В качестве объектов исследования были выбраны кровь, с помощью которой протеиназы достигают тканей, и печень, как орган, в котором они в основном синтезируются.

Состояние антиоксидантной системы оценивали в крови по уровню витаминов-антиоксидантов А, Е и С, кроме того, определяли активность гаммаглутамилтрансферазы, которая является основным ферментом, регулирующим уровень GSH в клетке и вовлеченным в его катализ (с помощью кинетического метода на автоматическом анализаторе «Eyorlaser») [15].

Экспрессию ранних генов (c-fos и c-jun) определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием системы для ПЦР-амплификации «CFX-96» (Bio-Rad, США). Данные исследования проведены в миокарде, но учитывались нами при изучении механизмов антистрессорного эффекта йодсодержащих тиреоидных гормонов, поскольку ответ генов раннего реагирования при действии разных стрессоров – неспецифический. В качестве гена-нормализатора использовали ген BMP4 (bone morphogenetic protein 4 gene), показывающий стабильный уровень экспрессии при воздействии разных факторов.

Специфичные праймеры для участков внутри генов c-fos, c-jun и BMP4, а также условия реакции для ПЦР-амплификации подбирали с помощью специализированного программного обеспечения («Primer Primer6», «Primer3»). Количественную оценку экспрессии генов проводили с использованием значений пороговых циклов Ct, рассчитанных для генов интереса пробы (c-fos и c-jun), генов-калибраторов (c-fos и c-jun в образцах контрольной группы животных) и гена-нормализатора с учетом эффективностей реакции ПЦР-амплификации участков вышеназванных генов с помощью пакета программ «CFX Manager Software» (Bio-Rad, США). Количество копий мРНК в каждом образце контрольной группы принимали за 1. Статистическую обработку данных по экспрессии ранних генов осуществляли с использованием метода $\Delta\Delta$ Ct [16].

Остальные результаты обрабатывали с применением программы «STATISTICA 10.0» (StatSoft inc.). В случае нормального распределения признака данные представляли в виде $M \pm m$ (M – среднее, m – ошибка среднего), при распределении, отличающемся от нормального, в виде Me (LQ; UQ) (Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ)). Критическим уровнем значимости был принят $p < 0,05$.

Часть экспериментов выполнена совместно с Н. А. Корневской (краудинг-стресс) [5] и О. В. Евдокимовой (кратковременные стрессы, экстрессия ранних генов) [8, 15, 17].

Результаты и обсуждение

Установлено поражение СОЖ при воздействии всех исследованных стрессоров:

- иммобилизационный стресс: ЧП 89 и 100%, ТП $1,8 \pm 0,1$ и $2,4 \pm 0,1$ язв на крысу, ЯИ 3,61 и 4,44 после 3 и 6 часов;
- температурные стрессы: тепловой – ЧП 50 и 67%, ТП $1,2 \pm 0,1$ и $1,3 \pm 1,2$ язвы на крысу, ЯИ 2,2 и 2,6 после 3 часов (42°C) и 40 минут (55°C); холодной – ЧП 83 и 100%, ТП $1,3 \pm 0,3$ и $2,11 \pm 0,1$ язвы на крысу, ЯИ 2,96 и 4,11 после 3 и 6 часов;
- комбинированные стрессы: ИТС – у всех крыс с ТП $3,1 \pm 0,5$ и $2,9 \pm 0,9$ язвы на животное, ЯИ 5,1 и 4,9 после 3 часов (42°C) и 40 минут (55°C); ИХС – также у всех крыс с ТП $2,8 \pm 0,36$ и $4,5 \pm 0,52$ язвы на животное, ЯИ 4,80 и 6,50 после 3 и 6 часов;
- краудинг-стресс: ЧП 60%, ТП 2 балла или 3 балла в соотношении 1:1, МП 3, 4, 5 язв на крысу у 20, 30 и 10% животных, ЯП 5,60 после 1 месяца; ЧП 80%, ТП 2 балла у 20% крыс и 3 балла у 60% животных, МП 4 и 5 язв на крысу у 50 и 30% животных, ЯП 6,80 после 2-х месяцев; у всех крыс с ТП 2 балла у 10%, 3 и 4 балла у 70 и 20% животных, МП 4 язвы на крысу у 50% животных и

5-7 язв у остальных, ЯП 8,00 после 3-х месяцев;

- эмоциональный стресс: острый – ЧП 70%, ТП 1 балл у 40% крыс, 2 балла у 20%, 3 балла у 10%, МП 1 поражение у 40% животных, 2 у 30%, ИП 2,80; хронический – у всех животных с ТП 1 балл у 20% крыс, 2 у 50%, 3 у 30%, МП 1 поражение у 50% животных, 2 у 20% и по 3, 4 или 5 у оставшихся 10%, ИП 5,20;

- кратковременные стрессы: физический – ЧП 60%, ТП 1 балл у 30% и 2 балла также у 30% животных, МП 1, 2 или 3 поражения на крысу у 10, 30 и 20% крыс; ИП 2,8; химический – ЧП также 60%, ТП 1 балл у 40% крыс, 2 балла у 20%, МП 1 и 2 кровоизлияния на животное у 40 и 20% крыс, ИП 2,20; СПК – у 70% крыс с ТП 3 балла, МП 3 и 4 кровоизлияния на животное у 30 и 40% крыс, ИП 5,30.

Следовательно, воздействие разных по природе раздражителей приводит к повреждению СОЖ. Выраженность данного эффекта потенцируется при увеличении интенсивности и продолжительности стресса.

Для изучения гастропротективного действия ЙТГ исследовали тяжесть стрессорного поражения СОЖ, с одной стороны, у гипотиреоидных животных, с другой, – у животных, получавших малые дозы L-тироксина.

У крыс, которым вводили мерказолил, при воздействии указанных выше стрессоров все показатели повреждения СОЖ были большими:

- краудинг-стресс: ЧП на 10%, ЯИ в 1,6 раза после 1 месяца; ЧП на 10%, ЯИ в 1,6 раза после 2 месяцев; ЯИ в 1,4 раза после 3 месяцев;

- эмоциональный стресс: острый – ЧП на 30%, ИП в 2,1 раза; хронический – ИП в 1,6 раза;

- кратковременные стрессы: физический – ЧП на 20%, ИП в 2 раза; химический – ЧП на 20%, ИП в 2,2 раза; СПК – ЧП на 20%, ИП в 1,5 раза.

Следовательно, при стрессе у гипотиреоидных животных частота, тяжесть и множественность, язвенный индекс, а также индекс повреждения СОЖ были существенно большими, чем у эутиреоидных крыс в аналогичных условиях. Это означает, что угнетение функции щитовидной железы провоцирует более выраженное повреждение СОЖ в условиях действия разных стрессоров.

У животных, которым вводили малые дозы L-тироксина, поражение СОЖ при стрессе было, напротив, менее существенным:

- иммобилизационный стресс: ЧП на 22 и 17%, ЯИ в 1,4 и 1,5 раза после 3 и 6 часов;

- температурные стрессы: тепловой – ЧП на 17%, ЯИ в 1,8 и 1,5 раза после 3 часов (42°C) и 40 минут (55°C); холодной – ЧП 83 и 25%, ЯИ в 2,96 и 1,5 после 3 и 6 часов;

- комбинированные стрессы: ИТС – ЧП на 29 и 14%, ЯИ в 1,7 и 1,5 раза после 3 часов (42°C) и 40 минут (55°C); ИХС – ЧП на 22 и 11%, ЯИ в 1,5 и 1,4 раза после 3 и 6 часов;

- краудинг-стресс: ЧП на 50%, ЯИ в 3,5 раза после 1 месяца; ЧП на 60%, ЯИ в 3 раза после 2 месяцев; ЧП на 60%, ЯИ в 2,9 раза после 3 месяцев;

- эмоциональный стресс: острый – ЧП на 50%, ИП в 3,1 раза; хронический – ИП в 1,2 раза;

- кратковременные стрессы: физический – ЧП на 50%, ИП в 9,3 раза; химический – ЧП на 50%, ИП в 5,5 раза; СПК – ЧП на 30%, ИП в 2,4 раза.

Следовательно, у крыс, которым вводили малые, близкие к физиологическим, дозы L-тироксина, все изученные нами показатели повреждения СОЖ при стрессе были значительно меньшими, чем у эутиреоидных животных в таких же условиях. Это свидетельствует о том, что йодсодержащие гормоны щитовидной железы обладают гастропротективным эффектом при воздействии стрессоров разной интенсивности и сложности.

Основные механизмы, обеспечивающие защиту СОЖ при стрессе, изучены нами при воздействии эмоционального стресса, поскольку, согласно современным представлениям, в основе генеза стрессорного состояния находится невозможность достижения полезного приспособительного результата, вызывающая появление отрицательных эмоций [18]. С этой целью нами исследованы состояние процессов перекисного окисления липидов, протеолиза, экспрессия ранних генов.

Перекисное окисление липидов

Установлено, что эмоциональный стресс вызывает интенсификацию данного процесса: острый – повышение содержания ДК и МДА в печени на 35 и 37%, в крови на 27 и 30%; хронический – возрастание концентрации ДК и МДА в печени на 59 и 49%, в крови на 49 и 42%. У гипотиреоидных животных в условиях острого стресса степень прироста ДК и МДА в печени была на 10 и 4%, в крови на 23 и 5% больше; при хроническом – в печени на 16 и 9%, в крови на 13 и 7% выше. Введение L-тироксина в малых дозах, напротив, ограничивало активацию ПОЛ, поэтому содержание ДК и МДА было ниже по сравнению с таковым у крыс, подвергнутых стрессу без L-тироксина: при остром стрессе – в печени на 17 и 12%, в крови на 11 и 8%; при хроническом – на 27 и 11% и на 20 и 8%, соответственно.

Протеолитическая активность

Эмоциональный стресс приводил к активации протеолиза: в условиях острого стресса было обнаружено повышение трипсиноподобной активности в печени и крови на 23 и 33%, при хроническом – на 38 и 52%. У гипотиреоидных крыс наблюдалась более значительная по сравнению с таковой у стрессированных эутиреоидных животных стимуляция протеолиза, вследствие чего при остром стрессе трипсиноподобная активность была выше в печени на 5%, в крови на 9%, при хроническом – на 18 и 33%, соответственно.

Введение малых доз L-тироксина, напротив, лимитировало интенсификацию трипсиноподобной активности при остром и хроническом стрессе, в результате чего она была ниже, чем в аналогичных группах эутиреоидных крыс: при остром стрессе в печени и крови – на 13 и 17%, при хроническом – на 17 и 24%.

Антиоксидантная система

Установлено изменение всех видов исследованной нами антиоксидантной активности. При эмоциональном стрессе содержание витаминов А, Е и С в крови уменьшалось на 42, 36 и 7%, тогда как активность гамма-глутаминтрансферазы возрастала на 98%. У гипотиреоидных животных, перенесших стресс, концентрация витаминов А, Е и С падала в большей степени, чем у подвергнутых такому же воздействию эутиреоидных животных, на 35, 39 и 31%. Введение L-тироксина, напротив, повышало активность антиоксидантной системы. По отношению к их значениям у подвергнутых стрессу эутиреоидных крыс были большими: концентрация витаминов А и С в крови на 44 и 11%, и, напротив, меньшей была активность гамма-глутаминтрансферазы – на 49%.

Антипротеолитическая активность

Изменение активности основных ингибиторов протеиназ зависело от вида стресса. Острый стресс вызывал повышение активности α 1-АТ в печени и α 2-МГ в крови на 24 и 28% и снижение активности α 2-МГ в печени на 13%. Хронический стресс приводил к снижению активности α 1-АТ и α 2-МГ в печени (на 39 и 23%), и в крови (на 29 и 35%). Экспериментальный гипотиреоз провоцировал более существенное снижение активности всех изученных ингибиторов по сравнению с таковым у стрессированных эутиреоидных крыс: при остром стрессе активность α 1-АТ и α 2-МГ в печени и крови была меньше на 63 и 15% и на 28 и 64%; при хроническом – на 24 и 18% и на 30 и 32%. Введение L-тироксина ограничило изменение активности изученных нами ингибиторов при всех видах стресса: при остром стрессе активность α 1-АТ в печени и α 2-МГ в крови была ниже

на 12 и 14%, тогда как активность α 2-МГ в печени и α 1-АТ крови, напротив, выше – на 20 и 13%. При хроническом стрессе активность α 1-АТ и α 2-МГ была больше, чем у животных, перенесших стресс без L-тироксина, – в печени на 18 и 10%, в крови на 9 и 13%.

Ранние гены

Эмоциональный стресс сопровождался увеличением экспрессии ранних генов в миокарде: уровень мРНК c-fos и c-jun повышался на 59 и 52%. Дефицит йодсодержащих гормонов щитовидной железы, вызванный введением тиреостатика мерказолила, препятствовал реализации защитного ответа генов c-fos и c-jun при стрессе, поскольку уровень мРНК c-fos и c-jun в миокарде был ниже на 43 и 39% по сравнению с таковым у стрессированных эутиреоидных животных. Введение экзогенного L-тироксина являлось пусковым фактором для стресс-индуцированного синтеза мРНК c-fos и c-jun в миокарде, т. к. их уровень по отношению к его значению после стресса у животных, не получавших L-тироксин, был выше на 19 и 12%.

Следовательно, основными механизмами гастропротективного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы при стрессе являются: ограничение активации перекисного окисления липидов и протеолиза, стимуляция экспрессии ранних генов.

Выводы

Полученные результаты доказывают наличие нового аспекта антистрессорного эффекта йодсодержащих тиреоидных гормонов – гастропротективного, и открывают новый, ранее неизвестный способ повышения устойчивости СОЖ к воздействию стрессоров разной природы. Учитывая, что именно стресс – основная причина поражения СОЖ, полученные нами результаты могут быть применены в практике гастроэнтерологии для обоснования необходимости изучения и коррекции тиреоидного статуса у соответствующей категории пациентов.

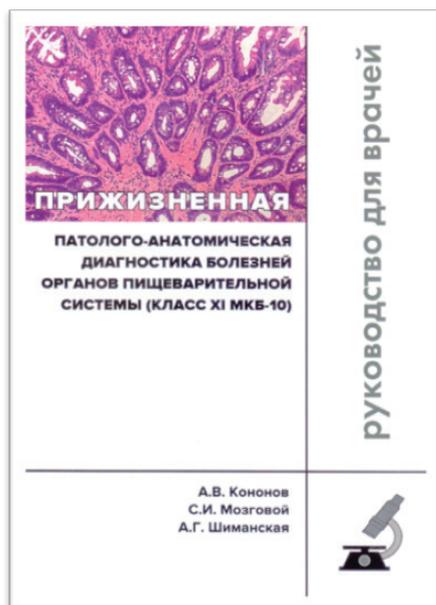
References

1. Guo S, Gao Q, Jiao Q, Hao W, Gao X, Cao J-M. Gastric mucosal damage in water immersion stress: Mechanism and prevention with GHRP-6. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;24(18):3145-3155. doi: 10.3748/wjg.v18.i24.3145.
2. Gorodeckaja IV. Povyshenie tireoidnymi gormonami ustojchivosti organizma k stressu razlichnogo proishozhdenija. In: Bekish O-JaL, Hulup GJa, Drobyshevskaja TF, eds; Vitebsk State Medical Institute. *Medicinskaja nauka i ee svjaz s prakticheskim zdravoohraneniem. Tezisy докладов республиканской научной конференции, posvjashhennoj 35-letiju CNIL VSMI*; 1998 Okt 23; Vitebsk. Vitebsk: VSMI; 1998. p. 36.
3. Bozhko AP, Gorodetskaya IV. Povyshenie ustojchivosti organizma k teplovomu stressu tireoidnymi gormonami [Effect of thyroid hormones on increased body resistance to thermal stress]. [*Vesci Nacyjanalaj Akadzemii navuk Belarusi. Seryja bijalagichnyh navuk*] Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological Series. 1998;2:80-83. (Russian).
4. Gorodeckaja IV. Povyshenie ustojchivosti organizma k kombinirovannomu vozdejstviyu immobilizacii i holoda tireoidnymi gormonami [The increase of body resistance to combined action of immobilization and cold by means of thyroid hormones]. *Biologicheskie nauki*. 1991;335(11):80-86. (Russian).
5. Gorodetskaya IV, Korenevskaya NA. Vlijanie tireoidnogo statusa na intensivnost stress-reakcii pri hronicheskom stressovom vozdejstvii [Thyroid status influence on the stress-reaction intensity response under chronic stress]. *Vesci Nacyjanalaj Akadzemii navuk Belarusi. Seryja medyka-bijalagichnyh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. News of Biomedical Sciences]. 2011;2:19-28.

6. Bondarenko SN, Bondarenko NA, Manukhina EB. Vliyanie razlichnykh metodik stressirovaniya i adaptatsii na povedencheskie i somaticheskie pokazateli u krysa. [Effects of different stress techniques and adaptation on behavioral and somatic indices in rats]. *Bulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 1999;128(8):157-160. (Russian).
7. Gusakova EA, Gorodetskaya IV. Vliyanie izmenennogo tireoidnogo statusa na ustojchivost organizma v razlichnye stadii stress-reakcii [The effect of changed thyroid status on body resistance at different stages of stress reaction]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University]. 2013;12(3):32-40. (Russian).
8. Evdokimova OV, Gorodetskaya IV. Realizatsija protekornogo jeffekta jodsoderzhashhih tireoidnyh gormonov pri kratkovremennom vozdejstvii stressorov razlichnoj jetiologii [Realization of the protective effect of iodine-containing thyroid hormones under the short-term influence of stressors of different nature]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University]. 2013;12(2):43-49. (Russian).
9. Tarasenko LM, Neporada KS, Skrypnik IN, Volozhin AI. Jeksperimentalnaja model pepticheskoj jazvy zheludka [Experimental model of peptic ulcers of the stomach]. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimentalnaja terapija* [Pathological physiology and experimental therapy]. 2001;4:27-28. (Russian).
10. Vinogradov VA, Polonsky VM. Vliyanie neuropeptidov na jeksperimentalnuju duodenalnuju jazvu u krysa [Effect of neuropeptides on experimental duodenal ulcer in rats]. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimentalnaja terapija* [Pathological physiology and experimental therapy]. 1983;27(1):3-7. (Russian).
11. Natzvliswilli NA, Samonina GE, Ashmarin IP. Sopostavlenie tormozjashhego dejstvija psihostimuljatora sidnonimirovannogo rjada na razvitie stressornyh i jetanovyh povrezhdenij slizistoj obolochki zheludka u krysa [The comparison of the inhibitory influence of one of the psychostimulators of sydnominine derivatives on stress- and ethanol-induced mucosal lesions in rat stomach]. *Bulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 1991;112(7):9-10. (Russian).
12. Orekhovich VN, ed. *Sovremennye metody v biohimii* [Modern methods in biochemistry]. Moscow: Medicine; 1977. 392 p. (Russian).
13. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*. 1951;193(1):265-275.
14. Karyagina IYu, Zaremsky RA, Balyabina MD. Ispolzovanie metoda kompleksnogo opredelenija aktivnosti tripsinopodobnyh proteinaz, α 1-antitripsina i α 2-makroglobulina v gastrojenterologicheskoj klinike [Combined measurement of trypsinlike proteinases, α 1-antitrypsin and α 2-macroglobulin, in gastroenterologic patients]. *Laboratornoe delo*. 1990;2:10-13. (Russian).
15. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Vliyanie izmenenija tireoidnogo statusa na fermentativnyj i nefermentativnyj komponenty antioksidantnoj sistemy organizma pri dejstvii stressorov razlichnoj prirody [Effect of the thyroid status change on enzymatic and non-enzymatic components of the antioxidant system under the influence of different nature of stressors]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2013;43(3):80-83. (Russian).
16. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative Ct method. *Nature Protocols*. 2008;3(6):1101-1105.
17. Evdokimova OV. Zavisimost izmenenija jekspressii rannih genov c-fos i c-jun v miokarde krysa pri kratkovremennom dejstvii stressorov ot tireoidnogo statusa organizma [Dependence of changes in expression of early genes c-fos and c-jun in rat myocardium under exposure to short-term stressors from the thyroid status of organism]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2014;46(2):32-35. (Russian).
18. Sudakov KV. Jevoljucija koncepcii stressa [Evolution of the stress concept]. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk* [Annals of the Russian Academy of medical sciences]. 2008;11:59-66.

Поступила: 20.09.2018

Принята к печати: 02.03.2019



Кононов, А. В. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10) : руководство для врачей / А. В. Кононов, С. И. Мозговой, А. Г. Шиманская. – Москва : Практическая медицина, 2019. – 192 с. – ISBN 978-5-98811-507-6.

Руководство по прижизненной патолого-анатомической диагностике болезней органов пищеварительного тракта представляет собой стандартизированный свод правил вырезки и гистологической обработки материала по международным стандартам с расчетом нормативов затрат рабочего времени и материальных ресурсов. Опухолевая патология изложена в руководстве только в аспекте дифференциальной диагностики и в том объеме операционно-биопсийного материала, который наиболее часто встречается в патолого-анатомической практике в медицинских организациях неонкологического профиля. Приведены опорные диагностические макро- и микроскопические признаки, в основу которых положены современные классификации, международные протоколы патолого-анатомического исследования биопсий, мнения экспертов, а также личный опыт авторов. Руководство снабжено схемами, рисунками, таблицами.

Для врачей-патологоанатомов, врачей эндоскопической диагностики, гастроэнтерологов, терапевтов, студентов медицинских вузов, аспирантов и клинических ординаторов.