

РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА BCL-2 В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОДПЕЧЕНОЧНОГО ОБТУРАЦИОННОГО ХОЛЕСТАЗА

О. А. Дричиц, Л. С. Кизюкевич, А. В. Копыцкий, И. Л. Кизюкевич

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Антиапоптотический ген Bcl-2 блокирует клеточную смерть, пролонгирует выживаемость клеток во многих клеточных системах, предохраняет от различных цитотоксических воздействий.

Цель исследования – дать оценку роли эндогенной интоксикации в регуляции экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2 в динамике экспериментального подпеченочного обтурационного холестаза.

Материалы и методы. Подпеченочный обтурационный холестаз (продолжительностью 1, 3, 5 и 10 суток) моделировали у крыс путем перевязки общего желчного протока в области ворот печени. Контролем служили ложноперированные животные. В сыворотке крови опытных и контрольных крыс определяли концентрацию общих желчных кислот, общего билирубина, мочевины и активность АЛТ и АсАТ. Выделение тотального препарата РНК проводили из 1 мл цельной крови. Уровень экспрессии гена Bcl-2 осуществляли методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

Результаты. У желтушных животных на протяжении 10 суток эксперимента в сыворотке крови в 38-74 раза ($p < 0,001$) возрастает концентрация общих желчных кислот, в 11,7-18 раз ($p < 0,001$) – билирубина и мочевины, значительно увеличивается активность аминотрансфераз. Все это приводит к эндотоксемии, оказывает цитотоксическое воздействие на ткани внутренней среды организма и сопровождается усилением относительного уровня экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2.

Заключение. Механическая желтуха приводит к развитию билиарной эндогенной интоксикации, которая на протяжении 10 суток подпеченочного обтурационного холестаза сопровождается усилением относительного уровня экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2, блокирующего развитие апоптоза, степень выраженности которой зависит от продолжительности холестаза.

Ключевые слова: холестаз, эндогенная интоксикация, кровь, экспрессия гена Bcl-2.

THE ROLE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE REGULATION OF BCL-2 GENE EXPRESSION IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL SUBHEPATIC OBSTRUCTIVE JAUNDICE

O. A. Drichits, L. S. Kizyukevich, A. V. Kopytski, I. L. Kizyukevich

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Antiapoptotic gene Bcl-2 blocks cell death, prolongs cell survival in many cellular systems, protects against various cytotoxic effects.

Objective – to evaluate the role of endogenous intoxication in the regulation of Bcl-2 antiapoptotic gene expression in the dynamics of experimental subhepatic obstructive jaundice.

Material and methods. The subhepatic obstructive jaundice (duration: 1, 3, 5 and 10 days) was simulated in rats by bandaging the common bile duct at the liver gate. Sham operated animals were used as a control group. The concentration of total bile acids, total bilirubin and urea as well as the activity of ALT and AST were determined in blood serum of experimental and control rats. Total RNA was isolated from 1 ml of whole blood. The level of Bcl2 gene expression was performed by real-time PCR (PCR-RT).

Results. Over a 10 day-experiment the concentration of total bile acids in blood serum of jaundiced animals has increased 38-74 times ($p < 0.001$), the level of bilirubin - 11.7-18 times ($p < 0.001$), aminotransferase activity and urea concentration have increased significantly. All this leads to endotoxemia, producing a cytotoxic effect on the tissues of the internal environment of the body and is accompanied by enhanced relative level of expression of the antiapoptotic gene Bcl-2.

Conclusion. A 10-day-subhepatic obstructive jaundice (the degree of its severity depends on the duration of cholestasis) leads to the development of biliary endogenous intoxication, accompanied by enhanced relative level of expression of the Bcl-2 antiapoptotic gene, that in its turn blocks the development of apoptosis.

Keywords: mechanical jaundice, endogenous intoxication, blood, Bcl-2 gene expression.

Автор, ответственный за переписку:

Дричиц Ольга Алексеевна, канд. биол. наук, доцент;
Гродненский государственный медицинский университет /
Grodno State Medical University; e-mail: dudoladova@mail.ru

Corresponding author:

Drichits Olga, PhD (Biology), Associate Professor; Grodno
State Medical University; e-mail: dudoladova@mail.ru, ORCID:
0000-0003-3009-5349

Для цитирования:

Роль эндогенной интоксикации в регуляции экспрессии гена Bcl-2 в динамике экспериментального подпеченочного обтурационного холестаза / О. И. Дричиц, Л. С. Кизюкевич, А. В. Копыцкий, И. Л. Кизюкевич // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 2. С. 178-183. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-178-183>.

For citation:

Drichits OA, Kizyukevich LS, Kapyski AV, Kizyukevich IL. The role of endogenous intoxication in the regulation of bcl-2 gene expression in the dynamics of experimental subhepatic obstructive jaundice. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(2):178-183. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-178-183>.

Введение

Поддержание гомеостаза органов и тканей на всех уровнях организации живой материи обеспечивается балансом процессов отмирания и обновления клеток [1]. В 70-х годах прошлого столетия британскими учеными введен термин «апоптоз» как вид программируемой гибели клеток. Апоптоз – тонко регулируемый физиологический процесс, способный элиминировать ненужные клетки, не вызывая воспалительный ответ и его последствия [2]. Путь активации этого процесса может быть как внешний, так и внутренний, причем в развитии внутреннего, или митохондриального пути апоптоза, важную роль играет антиапоптотический белок Bcl-2 [1]. Данный ген препятствует реактивации программы старения, блокирует клеточную смерть, пролонгирует выживаемость клеток и подавляет апоптоз во многих клеточных системах [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Антиапоптотический ген Bcl-2 предохраняет от различных цитотоксических воздействий [9].

Анализ доступной литературы показал, что изучение экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2 в крови в динамике подпеченочного обтурационного холестаза в доступной литературе нами не встречено, а ведь изучение механизмов тканевого гомеостаза во всех его аспектах должно рассматриваться как проблема основная, именно с ней связано разрешение давно назревшей задачи – управление жизнедеятельностью тканей в нормальных и патологических условиях [10].

Цель исследования – дать оценку роли эндогенной интоксикации в регуляции экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2 в динамике экспериментального подпеченочного обтурационного холестаза.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также с требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г. и правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях» от 18.06.1986 г. и ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденными постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь (№ 56 от 28.03.2008 г.).

В работе использован материал от 146 беспородных белых крыс-самцов, массой 250±50 г. У опытных животных 1-й (n=18), 2-й (n=18), 3-й (n=18) и 4-й (n=20) групп под эфирным наркозом обтурационный подпеченочный холестаз продолжительностью 1, 3, 5 и 10 суток, соответственно, моделировали путем перевязки общего желчного протока (ОЖП) в его проксимальной части – области впадения в последний долевых печеночных протоков, с последующим пересечением протока между двумя шелковыми лигатурами. При постановке эксперимента всем опытным животным с целью исключения влияния операционного стресса на развитие структурно-функциональных нарушений со стороны внутренних органов и систем организма ставился адекватный контроль. У контрольных крыс каждой группы (n=72) производилась ложная операция – ОЖП оставляли интактным. Все оперированные животные содержались в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и пище. В конце опытного срока после предварительного эфирного наркоза животных декапитировали. В сыворотке крови по окончании эксперимента определяли концентрацию общих желчных кислот (энзимо-колориметрическим методом), общего билирубина (модифицированным фотометрическим методом Йендрашика-Грофа) активность АлАТ и АсАТ – модифицированным, оптимизированным кинетическим методом в соответствии с рекомендациями Международной Федерации клинической химии, мочевины (ферментативным кинетическим методом) [11]. Выделение тотального препарата РНК проводили из 1 мл цельной крови с использованием SV Total RNA Isolation System (Promega, США) согласно протоколу фирмы-производителя. Качество РНК проверяли электрофорезом в 1% агарозном геле в присутствии бромида этидия. Количественную оценку выделенных образцов РНК проводили спектрофотометрическим методом на Nano Photometer P360 (Implen, Германия). Уровень экспрессии гена Bcl-2 осуществляли методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием коммерческого набора GoTaq 1-Step RT-qPCR Run. Реакцию амплификации вели в двух повторах для каждого образца, используя протокол ПЦР-РВ с применением интеркалирующих флуоресцентных агентов (SYBR Green). Конечный объем реакционной смеси составил 25 мкл: 12,5 мкл 2×GoTaq qPCR Master Mix,

0,5 мкл 50×GoScript RT Mix 1-Step RT-qPCR, 2 мкл 25 mM MgCl₂, по 2 пмоль прямого и обратного праймеров, а также образец РНК. ПЦР-РВ осуществляли с помощью прибора Rotor Gene («Qiagen N.V.», Германия). ПЦР-протокол: 37°C в течение 30 минут, 95°C – 10 минут; 40 циклов – 10 сек. при 95°C, 20 сек. при 60°C (15 сек. при 58°C для референтного гена), 30 сек. при 72°C. Праймеры были разработаны с помощью программного обеспечения Primer 3 Engine Software (http://biotools.umassmed.edu/bioapps/primer3_www.cgi) и синтезированы фирмой ОДО «Праймтех» (Минск) (табл. 1).

Таблица 1. – Характеристика праймеров, используемых для определения уровня экспрессии генов

Table 1. – Characteristics of primers used to determine the level of gene expression

Ген	Последовательность праймера
<i>Bcl2</i>	F 5'-gtcatgtgtgtgggagcgt-3' R 5'-gctggggccatagttccac-3'
<i>Gapdh</i>	F 5'-catcctgggctacactgagg-3' R 5'-ccaccaccctgttgctgtag-3'

Серия пятикратных разведений тотальной РНК, которые амплифицировались одновременно в отдельных пробирках, была использована как экзогенный стандарт для построения калибровочной кривой, а также для оценки эффективности амплификации в исследуемых образцах. В качестве референтного гена использовали ген глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (*Gapdh*). Относительный уровень экспрессии генов рассчитывали с использованием метода 2-ΔΔCt согласно [12].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программных пакетов Statistica 8.0 (StatSoft Inc.), Prism 5 for Windows (GraphPad Software Inc.), а также интегрированной среды разработки «RStudio» с языком «R» версии 3.4. Для обработки данных использовался двусторонний непарный t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных в выборке и равенства дисперсий выборок. В случае отклонения гипотез о нормальности распределений данных в выборках использовали двусторонний непарный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (далее КВМУ) для сравнения выборок по уровню признака и критерий Флигнера-Киллина (КФК) для непараметрического сравнения вариаций (масштабов) распределений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты и их обсуждение

Спустя 24 часа холестаза концентрация общих желчных кислот и билирубина в сыворотке крови возрастает в 74,1 и 11,7 раза, соответственно, и на 23% – мочевины. Параллельно с этим возрастает активность АлАТ – в 12,3 раза и АсАТ – в 3,9 раза (табл. 2).

Таблица 2. – Изменение показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови крыс спустя 24 часа экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза ($M \pm m$)

Table 2. – Changes in the indices of endogenous intoxication in rat blood serum after 24 hours of experimental obstructive subhepatic jaundice ($M \pm m$)

Показатели эндогенной интоксикации	Контроль	Опыт
Общие желчные кислоты (мкмоль/л)	16,0±2,8	1185,0±95,2***
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,24±0,56	108,40±4,31***
АлАТ (U/L)	52,85±1,74	650,5±43,49***
АсАТ (U/L)	284,7±25,03	1116,0±85,0***
Мочевина (ммоль/л)	4,57±0,23	5,60±0,38*

Примечание – * – показатель достоверности $p < 0,05$; *** – показатель достоверности $p < 0,001$

Кратковременная (24 часа) эндогенная интоксикация, обусловленная изучаемыми биохимическими показателями, не сказывается статистически значимо на уровне экспрессии гена *Bcl-2*: 0,036988±0,01529 – в опыте и 0,015696±0,010875 – в контроле ($W=32$, $p=0,0929$ для КВМУ, $\chi^2_{2FK}=0,596$, $df=1$, $p=0,1071$ для КФК) (рис. 1).

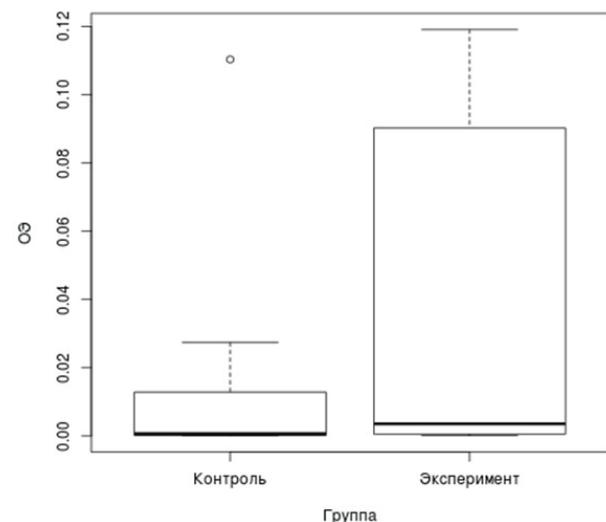


Рисунок 1. – Коробковые диаграммы уровня экспрессии гена *Bcl-2* для контрольных и опытных животных 1-й группы (через 24 часа холестаза)

Figure 1. – Box plot of *Bcl-2* gene expression level for control and experimental animals of the first group (after 24 hours of cholestasis)

При 72-часовом обтурационном подпеченочном холестазах концентрация общих желчных кислот и билирубина в сыворотке крови возрастает в 56,6 и 17,9 раза, соответственно, и на 60,2% – мочевины. Параллельно с этим увеличивается активность АлАТ – в 13,2 раза и АсАТ – в 3,2 раза (табл. 3).

Таблица 3. – Изменение показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови крыс спустя 72 часа экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза (M±m)

Table 3. – Changes in the indices of endogenous intoxication in rat blood serum after 72 hours of experimental obstructive subhepatic jaundice (M±m)

Показатели эндогенной интоксикации	Контроль	Опыт
Общие желчные кислоты (мкмоль/л)	14,1±1,8	797,7±72,4***
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,30±0,56	166,20±9,87***
АлАТ (U/L)	48,45±2,77	641,5±84,56***
АсАТ (U/L)	311,7±11,59	983,7±93,07***
Мочевина (ммоль/л)	4,57±0,23	7,61±0,98***

Примечание *** – показатель достоверности, $p < 0,001$

Такая продолжительность эндогенной интоксикации, обусловленной изучаемыми биохимическими показателями, уже сопровождается значительным усилением уровня экспрессии гена Bcl-2 – в среднем в 2,6 раза: в опыте он составляет $0,023071 \pm 0,013348$, в контроле – $0,008697 \pm 0,008653$ ($W=26$, $p=0,0376$ для КВМУ) (рис. 2).

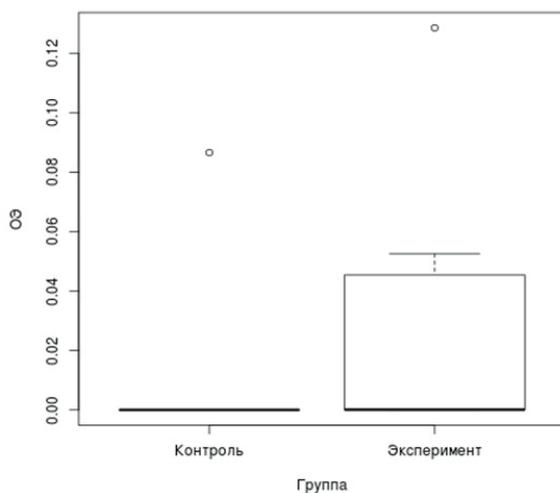


Рисунок 2. – Коробковые диаграммы уровня экспрессии гена Bcl-2 для контрольных и опытных животных 2-й группы (через 72 часа холестаза)

Figure 2. – Box plot of Bcl-2 gene expression level for control and experimental animals of the first group (after 72 hours of cholestasis)

Спустя 5 суток от начала моделирования подпеченочного обтурационного холестаза на фоне сохраняющегося прекращения энтерогепатической циркуляции компонентов желчи активация экспрессии гена Bcl-2 возрастает в среднем до 5,8 раза: в опыте он достигает значения в $0,040902 \pm 0,01816$, тогда как в контроле – $0,006897 \pm 0,004048$ (различия в уровне между опытом и контролем статистически значимы: $W=13$, $p=0,0019$ для КВМУ) (рис. 3). При этом на 5-е сутки эксперимента статистически значимо различаются еще и вариации уровня экспрессии (в опыте разброс значений выше: $\chi^2_{FK}=4,112$, $df=1$, $p=0,0426$ для КФК).

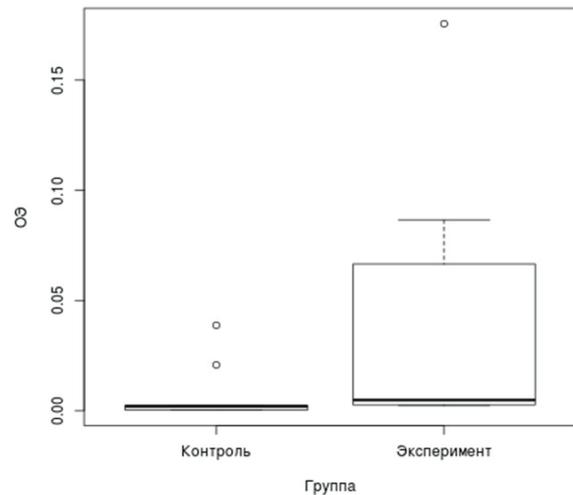


Рисунок 3. – Коробковые диаграммы уровня экспрессии гена Bcl-2 для контрольных и опытных животных 3-й группы (через 5 суток холестаза)

Figure 3. – Box plot of Bcl-2 gene expression level for control and experimental animals of the first group (after 5 days of cholestasis)

Через 10 суток эксперимента в сыворотке крови выживших крыс концентрация общих желчных кислот и билирубина возрастает в 38,4 и 14,5 раза, соответственно, а мочевины – на 34,0%. При этом активность АлАТ постепенно снижается и превышает контрольный показатель в 3 раза, активность АсАТ практически не отличается от контрольных величин (табл. 4).

Параллельно с этим относительный уровень экспрессии гена Bcl-2 начинает постепенно снижаться, хотя и остается повышенным в среднем в 3,2 раза: в опыте он составляет $0,040902 \pm 0,01816$, а в контроле – $0,006897 \pm 0,004048$ (различия по уровню признака статистически значимы: $W=29$, $p=0,036$). При этом также наблюдаются различия и в вариациях: в опыте уровень экспрессии значимо выше ($\chi^2_{FK}=0,034$, $df=1$, $p=0,0446$).

Таким образом, механическая желтуха на протяжении всего эксперимента сопровождается нарушением внешнесекреторной функции печени и повреждением печеночной паренхимы, вызывает патологические изменения обмена

Таблица 4. – Изменение показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови крыс спустя 10 суток экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза (M±m)

Table 4. – Changes in the indices of endogenous intoxication in rat blood serum after 10 days of experimental obstructive subhepatic jaundice (M±m)

Показатели эндогенной интоксикации	Контроль	Опыт
Общие желчные кислоты (мкмоль/л)	18,90±2,70	725,00±182,10***
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,16±0,48	128,70±18,98***
АлАТ (U/L)	37,30±1,33	113,20±9,63***
АсАТ (U/L)	277,60±14,99	539,60±116,90
Мочевина (ммоль/л)	5,03±0,21	6,74±1,41*

Примечание – * – показатель достоверности $p < 0,05$; *** – показатель достоверности $p < 0,001$

основных компонентов желчи, инициирует нарушения азотистого обмена, изменение активности ферментных систем организма, приводит к развитию билиарной эндогенной интоксикации. Подтверждением вышесказанного является высокая концентрация в сыворотке крови общих желчных кислот, билирубина, мочевины и активность аминотрансфераз [13, 14, 15]. АсАТ и АлАТ – органоспецифические ферменты, являющиеся основными биохимическими индикато-

рами синдрома цитолиза, которые обусловлены повреждением мембранных структур гепатоцита, что захватывает огромное количество печеночных клеток и быстро приводит к уменьшению массы функционирующей паренхимы печени [16]. Развивающаяся эндогенная интоксикация влечет усиление относительного уровня экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2. Повышенный уровень экспрессии гена Bcl-2, блокирующего апоптотическую гибель, пролонгирует выживание клеток [3, 4, 6].

Выводы

1. Механическая желтуха вызывает патологические изменения обмена основных компонентов желчи, приводит к развитию эндогенной интоксикации, обусловленной повышением концентраций в сыворотке крови общих желчных кислот, билирубина, мочевины и активности аминотрансфераз.

2. Эндогенная интоксикация, развивающаяся на протяжении 10 суток подпеченочного обтурационного холестаза, сопровождается усилением относительного уровня экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2, блокирующего развитие апоптоза в первые полторы недели от начала моделирования механической желтухи, степень выраженности которой зависит от продолжительности холестаза.

References

- Cherepanova MA. Osobnosti jekspressii antiapoptoticheskogo belka Bcl-2 v pecheni v modeli ozhirenija i saharnogo diabeta 2-go tipa i pri korrakcii linagliptinom [Peculiarities of the antiapoptotic Bcl-2 protein expression in liver in a model of obesity and type 2 diabetes and with linagliptin correction]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(1):116-119. doi: 10.29413/ABS.2018-3.1.18. (Russian).
- Komarceva IA, Popov JeN, Komarceva EV, Zaika AV. Promotor apoptoza gen r53 i antiapoptoznyj gen Bcl-2 v proliferirujushhijh kletkah. *Ukrainskij zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medicini*. 2009;4(2):162-167. (Russian).
- Yin XM, Oltvai ZN, Korsmeyer SJ. BH1 and BH2 domains of Bcl-2 are required for inhibition of apoptosis and heterodimerization with Bax. *Nature*. 1994;369(6478):321-333. doi: 10.1038/369321a0.
- Sato T, Hanada M, Bodrug S, Irie S, Iwama N, Boise LH, Thompson CB, Golemis E, Fong L, Wang HG, Reed JC. Interactions among members of the Bcl-2 protein family analyzed with a yeast two-hybrid system. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994;91(20):9238-9242. doi: 10.1073/pnas.91.20.9238.
- Reed JC. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death. *J. Cell Biol.* 1994;124(1-2):1-6. doi: 10.1083/jcb.124.1.1.
- Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell*. 1993;74(4):609-619. doi: 10.1016/0092-8674(93)90509-o.
- Gordeev SA, Bykova TV, Zubova SG, Aksenov ND, Pospelova TV. Antiapoptoticheskij gen bcl-2 prepjatsvuet reaktivacii programmy starenija, inducirovannoj ingibitorom gistonovyh deacetilaz butiratom natrija v fibroblastah krysy, transformirovannyh onkogenami E1A i cHa-RAS [Antiapoptotic gene Bcl-2 prevents cellular senescence program reactivation induced by histone deacetylase inhibitor sodium butyrate in E1A and cHa-ras transformed rat fibroblasts]. *Citologija*. 2015;57(2):135-143. (Russian).
- Grineva NI, Duhovenskaja EA, Timofeev AM, Ahlynina TV, Gerasimova LP, Manakova TE, Borovkova TV, Shmarov DA, Sarycheva TG, Najdenova NM, Gavrichkova AR, Kolosova LJu, Koloshejnova TI, Kovaleva LG. Jekspressija genov pri proliferacii i differencirovke gemopojeticheskijh kletok s Ph-hromosomoj ex vivo [Gene expression upon proliferation and differentiation of hematopoietic cells with ph chromosome ex vivo]. *Acta naturae*. 2012;4(3):101-120. (Russian).
- Corey EJ, Matsuda SP, Bartel B. Molecular cloning, characterization, and overexpression of ERG7, the *Saccharomyces cerevisiae* gene encoding lanosterol synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994;91(6):2211-2215. doi: 10.1073/pnas.91.6.2211.
- Mihajlov VP, Katinas GS. Tkanevoj gomeostaz i ego mehanizmy. *Arhiv anatomii, gistologii i jembiologii*. 1984;87(9):5-13. (Russian).
- Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biohimicheskoj laboratornoj diagnostike. Vol. 2. Minsk: Belarus; 2000. 462 p. (Russian).
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ Ct Method. *Methods*. 2001;25(4):402-408. doi: 10.1006/meth.2001.1262.
- Fabbi A, Bianchi GP, Motta E. Regolazione epatica della sintesi dell'urea Fegato. 1990;36(2-3):129-139. (Italian).
- Saulo K. Chronic renal failure: management. *Lancet*. 1991;338(8764):423-427.
- Shejman DA. Patofiziologija pochki. Moskva: BINOM; 1999. 205 p. (Russian).
- Kishkun AA. Laboratornaja diagnostika neotlozhnyh sostojanij. Moskva: Labora; 2012. 816 p. (Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Дричиц Ольга Алексеевна, канд. биол. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет / Grodno State Medical University; e-mail: dudoladova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3009-5349

Кизюкевич Леонид Стефанович, канд. мед. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет / Grodno State Medical University; e-mail: kizyukevichl@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8274-0787

Копыцкий Андрей Витальевич; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: andrey_cop@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1862-4300

Кизюкевич Игорь Леонидович; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: kizyukevich.i.l@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7660-0091

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

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Drichits Olga, PhD (Biology), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: dudoladova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3009-5349

Kizyukevich Leonid, PhD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: kizyukevichl@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8274-0787

Kapytski Andrei; Grodno State Medical University; e-mail: andrey_cop@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1862-4300

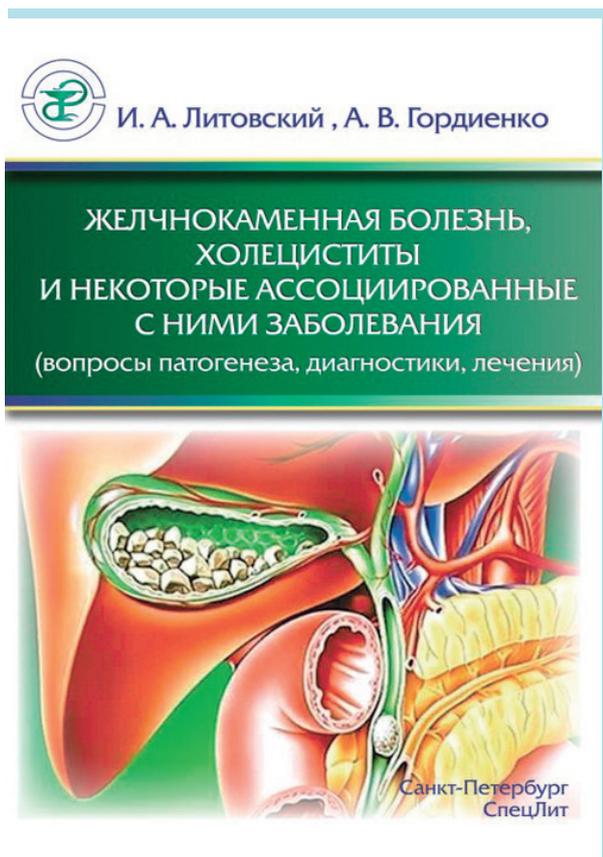
Kizyukevich Ihar; Grodno State Medical University; e-mail: kizyukevich.i.l@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7660-0091

Поступила: 23.09.2019

Принята к печати: 08.10.2019

Received: 23.09.2019

Accepted: 08.10.2019



Литовский, И. А. Желчнокаменная болезнь, холециститы и некоторые ассоциированные с ними заболевания (вопросы патогенеза, диагностики, лечения) / И. А. Литовский, А. В. Гордиенко. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. – 358 с. – ISBN 978-5-299-00960-6.

Монография посвящена вопросам патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни, холециститов и некоторых ассоциированных с ними заболеваний и осложнений. В работе обсуждаются и уточняются дискуссионные моменты патогенеза и лечения указанных заболеваний.

Издание представляет интерес для гастроэнтерологов, терапевтов, хирургов, слушателей факультетов усовершенствования врачей.