

УДК 612.335:591.35:616.36-008.811.6-085.244-055.26]-092.9

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУЧНЫХ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ 15- И 45-СУТОЧНЫХ КРЫС, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ И ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Ю. Н. Вороник (Julia_nikol@mail.ru), Я. Р. Мацюк (Matsiuk39@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Тучные клетки участвуют в любых адаптивных реакциях и патологических процессах организма. В большом количестве они встречаются в органах пищеварения, дыхания, мочевой системе, фасциях.

Цель исследования: изучить морфофункциональные свойства тучных клеток в тонкой кишке крыс, развивавшихся в условиях эндогенной интоксикации холестаза матери и при воздействии УДХК.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 68 крысах 15- и 45-суточного возраста. Использовали гистологические, гистохимические методы с последующим морфометрическим и статистическим анализом.

Результаты. Установлено, что экспериментально моделируемый на 17-е сутки беременности холестаз приводит к значительному увеличению в слизистой оболочке тонкой кишки (особенно 45-суточного потомства) не только общего количества тучных клеток, но и умеренно и полностью дегранулированных их форм.

Заключение. Введение беременным самкам с момента моделирования у них холестаза и в течение 7 суток после родов УДХК в дозе 50 мг/кг в значительной степени нивелирует у потомства выявленные изменения со стороны тучных клеток.

Ключевые слова: холестаз, потомство, тонкая кишка, тучные клетки, урсодезоксихолевая кислота.

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF MAST CELLS OF THE SMALL INTESTINE MUCOSA IN 15- AND 45-DAY RATS BORN TO MOTHERS WITH CHOLESTASIS AND SUBJECTED TO URSODEOXYCHOLIC ACID

Yu. N. Voronik, Ya. R. Matsyuk

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Background. Mast cells participate in any adaptive reactions and pathological processes of the body. They are found in large numbers in the organs of digestion, respiration, urinary system and fasciae.

Objective. To study the morphofunctional properties of mast cells in the small intestine of rats born to mothers with endogenous intoxication due to cholestasis and subjected to UDCA.

Materials and methods. The experiment was performed on 68 rats aged

15 and 45 days. Histological and histochemical methods were used, followed by morphometric and statistical analysis.

Results. Experimental subhepatic cholestasis, modeled on the 17th day of pregnancy lead to a significant increase not only in the total number of mast cells but also in the number of moderately and completely degranulated forms of these cells in the small intestine mucosa of 45-day-old rats.

Conclusion. Administration of UDCA at a dose of 50 mg/kg to pregnant female rats from the moment of modeling in them cholestasis and within 7 days after delivery, largely neutralizes in their offspring the revealed changes in mast cells.

Key words: cholestasis, offspring, small intestine, mast cells, ursodeoxycholic acid.

Введение

Тучные клетки в больших количествах встречаются в органах пищеварения, дыхания, мочевой системе, фасциях. В стенке тонкой кишки они располагаются, как правило, в собственной пластинке слизистой оболочки вблизи эпителиального пласта и в подслизистой основе [1, 2], зачастую сопровождая кровеносные и лимфатические сосуды, нервы [3]. Это полифункциональные клетки, участвующие в любых адаптивных

реакциях и патологических процессах [4]. Характерная особенность медиаторов тучных клеток – разнонаправленность действия: гистамин повышает коагулянтные свойства крови, увеличивает проницаемость сосудов, оказывает ноцицептивное действие, является одним из наиболее важных медиаторов воспаления; серотонин вызывает спазм посткапиллярных венул, активирует процессы тромбообразования; гепарин проявляет антикоагулянтные свойства, снижает прони-

цаемость капилляров, оказывает противовоспалительное и антиноцицептивное действие [5, 6, 7, 8]. Тучные клетки представляют собой гетерогенную популяцию, отличающуюся по морфологическим и функциональным свойствам [9]. Даже в тонкой и толстой кишке эти клетки, по мнению некоторых авторов, неодинаковы ввиду разной микрофлоры данных органов [10]. Предполагается, что при попадании предшественников тучных клеток в ту или иную ткань они дифференцируются и микроокружение определяет их окончательный фенотип. Разные их типы, вероятно, являются единой системой регуляции различных функций организма [11, 12].

Клиническими и экспериментальными работами доказано отрицательное воздействие холестаза матери на потомство, его морфогенез. Введение в этих условиях урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) оказывает протективное действие [13]. Принимает ли участие в этих процессах тучноклеточный аппарат, учитывая его полифункциональность, высокую чувствительность к нервным и гормональным воздействиям, неизвестно.

Цель исследования: изучить морфофункциональные свойства тучных клеток в тонкой кишке крыс, развивавшихся в условиях эндогенной интоксикации, возникающей при моделировании подпечёночного обтурационного холестаза у матери, и при воздействии УДХК.

Материалы и методы

Исследования проведены на 68 крысах 15- и 45-суточного возраста при соблюдении правил, указанных в Хельсинкской Декларации о гуманном обращении с животными. Первую опытную группу («Х») составили 24 животных, полученных от самок, которым на 17-е сутки беременности моделировали подпечёночный обтурационный холестаз путём наложения лигатуры на общий желчный проток [14]. Вторую опытную группу («Х+УДХК») составили 20 животных, матерям которых с момента моделирования у них обтурационного подпечёночного холестаза и в течение 7 суток после родов вводили ежедневно в утренние часы с пищей урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) («Урсофальк», фирма Dr. Falk Pharma GmbH, Germany) в дозе 50 мг/кг массы животного. В контрольную группу («К») входили 24 крысы, родившиеся от матерей, которым в тот же срок беременности производили лишь лапаротомию. Все самки контрольных и опытных групп и родившееся от них потомство содержались в одинаковых условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

Крыс контрольной и опытных групп, достигших 15- и 45-суточного возраста, после осмотра и взвешивания выводили из опыта лёгким эфирным наркозом с последующей декапитацией и

забором материала из одних и тех же участков тонкой кишки: начального отдела двенадцатиперстной кишки, средней части тощей и конечной части подвздошной кишок. Материал для гистологических исследований сразу после забора фиксировали в жидкости Карнуа с последующим заключением в парафин по принципу «К-Х-Х+У-ДХК». Парафиновые срезы толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для проведения гистологических исследований. Срезы толщиной 10 мкм обрабатывали альциановым синим при pH 1.0 по Spicer [15] для определения локализации, численной плотности тучных клеток на 1 ворсинку, а в межкриптных соединительнотканых прослойках и подслизистой основе – на поле зрения.

Помимо того, по насыщенности гранулами определяли типологический профиль тучных клеток, выявленных на единицу площади слизистой оболочки: подсчитывали количество полностью дегранулированных форм (1-я группа), умеренно дегранулированных (2-я группа) и находящихся в стадии депонирования (3-я группа). Полученные при этом данные использовали для определения грануляционного индекса (ГИ) и индекса насыщения (ИН). ГИ представляет собой сумму производных числа тучных клеток в каждой группе на номер группы. Он указывает на насыщенность гранулами тучных клеток в единице площади слизистой оболочки. ИН определяли путем деления ГИ на число тучных клеток в единице площади. ГИ показывает насыщенность гранулами тучной клетки в контрольной и опытных группах [16]. Для исследования использовали микроскоп Axioskop 2 plus, оснащенный цифровой камерой Leica DFC 320 (Германия).

Для морфометрических исследований использовали программу Image Warp (Bit Flow, USA). Полученные цифровые данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows. Для каждого показателя определяли среднее значение (M) и ошибку среднего (m). Объекты исследования набирали в группы независимо друг от друга, поэтому сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test) [17]. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У 15-суточных животных контрольной группы тучные клетки выявлялись во всех структурах слизистой оболочки тонкой кишки: наиболее часто они встречались в межкриптных пространствах, меньше – в соединительнотканной основе ворсинок и ещё меньше – в подслизистой основе. В мышечной оболочке тучные клетки практиче-

ски не обнаруживались. Неодинакова плотность расположения тучных клеток и по длине тонкой кишки: больше всего их встречалось в двенадцатиперстной и тощей кишках, меньше – в подвздошной. Тучные клетки во всех отделах тонкой кишки располагались в непосредственной близости к эпителию, по ходу кровеносных сосудов, имели преимущественно округлые формы с наличием зернистости в цитоплазме. Количество последней было неодинаково: в одних клетках гранулы заполняли всю цитоплазму целиком – депонирующая форма; в других гранул было значительно меньше – умеренно дегранулированная форма; в третьих гранулы одиночные – дегранулированная форма (табл. 1).

У 15-суточных крыс, развивавшихся в условиях холестаза, численная плотность тучных

клеток в соединительнотканной строке ворсинок двенадцатиперстной и тощей кишок вдвое превышала контрольный уровень, возрастало среди них и количество полностью и умеренно дегранулированных форм. Увеличивался грануляционный индекс, индекс насыщения в двенадцатиперстной кишке уменьшался, а в тощей – оставался на уровне контроля (табл. 1). Аналогичная реакция имела место в тучных клетках, расположенных в межкриптных пространствах двенадцатиперстной и тощей кишок. Изменения же тучных клеток в подслизистой основе тонкой кишки были весьма незначительными. В слизистой оболочке подвздошной кишки реакция тучных клеток на воздействие холестаза практически отсутствовала (табл. 1).

Таблица 1. – Морфометрические показатели тучных клеток (ТК) в слизистой оболочке тонкой кишки 15-суточных крыс контрольной (К) и опытных (Х, Х+УДХК) групп ($M \pm m$)

Группы			Количество ТК	Типологический профиль ТК			Грануляционный индекс ТК	Индекс насыщения ТК
				Дегранулированные (1-я группа)	Умеренно дегранулированные (2-я группа)	Депонирующие (3-я группа)		
Строма ворсинок	Двенадцатиперстная	К	0,51±0,33	0,25±0,18	0,24±0,13	0,03±0,03	0,80±0,50	1,38±0,22
		Х	0,98±0,43	0,55±0,23*	0,34±0,15	0,09±0,07	1,49±0,69	1,22±0,20
		Х+УДХК	0,75±0,20	0,42±0,10	0,27±0,08	0,07±0,03	1,12±0,34	1,53±0,23
	Тощая	К	0,53±0,22	0,29±0,12	0,16±0,06	0,08±0,06	0,84±0,37	1,56±0,34
		Х	1,06±0,43	0,58±0,22	0,39±0,20	0,11±0,05	1,69±0,72	1,79±0,28
		Х+УДХК	0,30±0,09	0,17±0,06	0,08±0,03	0,05±0,02	0,48±0,14	1,65±0,12
	Подвздошная	К	0,03±0,02	0,03±0,02	0	0	0,03±0,02	0,25±0,16
		Х	0,03±0,02	0,03±0,02	0	0	0,03±0,02	0,13±0,12
		Х+УДХК	0,07±0,07	0,02±0,02	0,05±0,05	0	0,12±0,12	0,29±0,29
Межкриптные прослойки	Двенадцатиперстная	К	2,00±1,20	1,03±0,56	0,83±0,54	0,15±0,10	3,14±1,94	0,97±0,23
		Х	3,75±1,27	1,85±0,60	1,55±0,54	0,35±0,14	6,00±2,08	1,34±0,22
		Х+УДХК	2,40±0,79	1,07±0,40	1,17±0,33	0,17±0,10	3,90±1,27	1,69±0,07 [#]
	Тощая	К	2,45±0,75	0,93±0,34	1,23±0,3	0,30±0,14	4,28±1,31	1,79±0,05
		Х	3,58±1,57	1,55±0,65	1,48±0,62	0,55±0,34	6,15±2,84	1,74±0,07
		Х+УДХК	1,20±0,64	0,53±0,30	0,53±0,27	0,13±0,10	2,00±1,09	1,62±0,22
	Подвздошная	К	0,18±0,08	0,13±0,05	0,05±0,03	0	0,23±0,10	0,60±0,24
		Х	0,20±0,10	0,15±0,08	0,05±0,05	0	0,25±0,13	0,46±0,24
		Х+УДХК	0,17±0,08	0,07±0,04	0,10±0,04	0	0,27±0,12	0,83±0,38
Подслизистая основа	Двенадцатиперстная	К	0,13±0,06	0,03±0,03	0,10±0,05	0	0,23±0,12	0,69±0,34
		Х	0,40±0,18	0,18±0,09	0,15±0,06	0,08±0,04	0,70±0,30	0,90±0,34
		Х+УДХК	0,20±0,07	0,10±0,04	0,07±0,04	0,03±0,03	0,33±0,16	1,00±0,39
	Тощая	К	0,10±0,04	0,05±0,03	0,08±0,04	0	0,20±0,08	1,00±0,42
		Х	0,35±0,11*	0,10±0,10	0,13±0,05	0,13±0,04*	0,73±0,18*	2,03±0,35
		Х+УДХК	0,33±0,03*	0,33±0,03	0	0*	0,03±0,03 ⁺⁺	0,17±0,17 ⁺⁺
	Подвздошная	К	0	0	0	0	0	0
		Х	0	0	0	0	0	0
		Х+УДХК	0,03±0,03	0	0,03±0,03	0	0,07±0,07	0,33±0,33

Примечание - * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при сравнении групп Х и К; + – $p < 0,05$, ++ – $p < 0,01$ при сравнении групп Х+УДХК и Х; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ при сравнении групп Х+УДХК и К

У 15-суточных крыс группы «холестаз+УДХК» реакция тучных клеток в разных отделах тонкой кишки по всем показателям немного сглаживалась по сравнению с таковыми в группе «холестаз» (табл. 1).

У 45-суточных животных контрольной группы в связи с переходом с молочного на дефинитивный тип питания и возрастанием физиологической нагрузки на тонкую кишку наблюдалось резкое увеличение в слизистой оболочке всех отделов тонкой кишки, включая и подвздошную, количества тучных клеток. Последнее, как и у 15-суточных крыс, наиболее отчётливо в межкриптных прослойках (рисунок), менее выражено в стромах ворсинок и ещё в меньшей степени – в подслизистой основе слизистой оболочки (табл. 2).

У животных группы «холестаз» в слизистой оболочке тонкой кишки имело место не только возрастание общего количества тучных клеток, но и их полностью и умеренно дегранулированных форм. В результате анализа данных морфометрических исследований установлено, что эти изменения в количественном и качественном составе наиболее выражены в соединительной ткани межкриптных пространств и стромах ворсинок двенадцатиперстной и тощей кишок. В подслизистой основе слизистой оболочки эти изменения одинаковы по направленности, но выраженность менее отчётливая (табл. 2).

Таблица 2. – Морфометрические показатели тучных клеток (ТК) в слизистой оболочке тонкой кишки 45-суточных крыс контрольной (К) и опытных (Х, Х+УДХК) групп ($M \pm m$)

Группы			Количество ТК	Типологический профиль ТК			Грануляционный индекс ТК	Индекс насыщения ТК
				Дегранулированные (1-я группа)	Умеренно дегранулированные (2-я группа)	Депонирующие (3-я группа)		
Строма ворсинок	Двенадцатиперстная	К	5,58±0,55	2,00±0,19	2,65±0,29	0,93±0,22	10,10±1,20	1,78±0,06
		Х	10,4±0,69**	3,58±0,17**	5,21±0,47**	1,60±0,10**	18,25±1,05**	1,76±0,04
		Х+УДХК	6,22±0,75**	2,30±0,30**	3,05±0,41**	0,85±0,11**	10,95±1,29**	1,77±0,03
	Тошная	К	3,96±0,44	1,71±0,16	1,79±0,21	0,45±0,10	6,64±0,80	1,66±0,03
		Х	7,66±0,73**	3,51±0,20**	3,24±0,37**	0,91±0,26	12,28±1,66**	1,57±0,08
		Х+УДХК	3,80±0,73**	1,60±0,33**	1,73±0,34**	0,45±0,11	6,42±1,22**	1,73±0,06
	Подвздошная	К	3,91±0,74	1,65±0,22	1,94±0,47	0,31±0,12	6,47±1,44	1,60±0,06
		Х	6,50±0,56*	2,90±0,14**	2,86±0,30*	0,76±0,26	10,53±1,13*	1,60±0,05
		Х+УДХК	5,14±0,34	2,46±0,06**	2,32±0,27	0,36±0,20	8,18±0,79	1,58±0,05
Межкриптные прослойки	Двенадцатиперстная	К	24,60±1,47	8,58±0,63	12,35±0,90	3,68±0,38	44,30±2,89	1,80±0,03
		Х	33,90±1,30**	13,03±0,58**	16,35±1,04*	4,53±0,32	59,30±2,80**	1,75±0,02
		Х+УДХК	27,47±2,02**	10,87±0,79**	13,83±1,19	2,77±0,29**	46,83±3,61*	1,70±0,02#
	Тошная	К	26,40±0,86	7,98±0,84	14,20±0,68	4,23±0,35	49,05±1,86	1,86±0,04
		Х	42,78±3,80**	16,78±2,04**	20,63±1,88**	5,38±0,53*	74,15±5,98**	1,74±0,03
		Х+УДХК	31,40±1,48**#	12,63±0,57**	14,80±1,06*	3,97±0,47	54,13±3,28*	1,72±0,04
	Подвздошная	К	23,83±0,70	9,23±0,65	11,65±0,77	2,95±0,49	41,38±2,37	1,73±0,05
		Х	32,33±2,16**	13,78±1,19**	14,38±1,07	4,18±0,50	55,05±3,90**	1,71±0,04
		Х+УДХК	16,52±0,84***	6,36±0,29***	8,96±0,63***	1,20±0,28**	27,88±1,87***	1,68±0,04
Подслизистая основа	Двенадцатиперстная	К	5,63±0,59	2,10±0,21	2,63±0,36	0,93±0,24	10,13±1,25	1,78±0,07
		Х	7,23±0,59	2,35±0,24	3,63±0,37	1,25±0,20	12,93±1,24	1,79±0,09
		Х+УДХК	5,80±0,79	2,37±0,32	2,80±0,36	0,60±0,20	9,77±1,55	1,66±0,04
	Тошная	К	5,25±0,46	1,53±0,15	2,53±0,22	1,20±0,25	10,18±1,11	1,92±0,07
		Х	6,40±0,79	2,08±0,23	3,13±0,41	1,20±0,23	11,68±1,77	1,78±0,10
		Х+УДХК	6,07±1,01	2,63±0,26**	2,67±0,49	0,77±0,41	10,27±2,20	1,61±0,11#
	Подвздошная	К	4,40±0,48	1,82±0,20	1,88±0,28	0,70±0,18	7,68±1,02	1,71±0,20
		Х	4,15±0,29	1,85±0,20	1,65±0,20	0,65±0,13	6,95±0,74	1,65±0,07
		Х+УДХК	3,32±0,35	1,56±0,19	1,44±0,23	0,32±0,14	5,40±0,67	1,62±0,08

Примечание – * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при сравнении групп Х и К; + – $p < 0,05$, ++ – $p < 0,01$ при сравнении групп Х+УДХК и К; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ при сравнении групп Х+УДХК и К

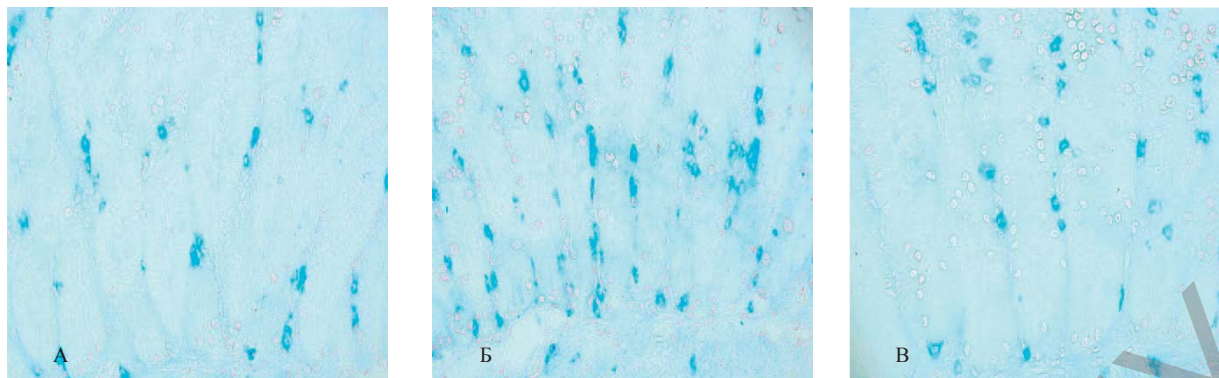


Рисунок – Тучные клетки в межкриптных прослойках соединительной ткани двенадцатиперстной кишки 45-суточных крыс контрольной группы (А), развивавшихся в условиях холестаза матери (Б) и холестаза с воздействием УДХК (В). Окраска по Spicer. Ув. 200

У крыс этого же возраста, развивавшихся в условиях холестаза матери и воздействии УДХК, во всех слоях слизистой двенадцатиперстной и тощей кишок отчётливо проявлялась тенденция к уменьшению не только количественного состава тучных клеток, но и числа их дегранулированных форм, порой достигая контрольного уровня, а в подслизистой основе подвздошной кишки даже меньше такового (табл. 2).

Выводы

Таким образом, проведёнными исследованиями установлено следующее:

1. Эндогенная интоксикация, возникающая при моделировании подпечёночного обтурационного холестаза у беременных крыс, приводит к увеличению в слизистой оболочке тонкой кишки их потомства, особенно у 45-суточных животных, не только количества тучных клеток, но и их умеренно и полностью дегранулированных форм, – аналогично, как и при переходе с молочного на дефинитивный тип питания, что, вероятно, обус-

ловлено активацией адаптационных процессов в органе.

2. При ежедневном введении крысам-самкам с экспериментально моделированным холестазом урсодезоксихолевой кислоты наблюдается снижение содержания токсических желчных кислот в сыворотке крови самок [18], приводящее к нормализации течения беременности и уменьшению негативного воздействия холестаза на плод, что сопровождается нормализацией качественного и количественного состава тучных клеток в слизистой оболочке тонкой кишки потомства.

3. Выявленные изменения качественного и количественного состава тучных клеток в условиях нормы при смене типа питания, воздействия холестаза, а также холестаза и УДХК наиболее отчётливо проявляются в двенадцатиперстной и тощей кишках и менее выражены в подвздошной кишке, что, вероятно, связано с особенностями физиологических процессов в данных отделах тонкой кишки.

References

1. Kocjuba AE, Chertok VM, Kocjuba EP, Babich EV. Osobennosti citohimii tuchnykh kletok v nekotorykh organah krysy [Features of the cytochemistry of mast cells in some organs of the rat]. *Citologiya*. 2008;50(12):1023-1029. (Russian).
2. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector et immunoregulatory cells : recent advances. *Annu. Rev. Immunol*. 2005;23:749-786.
3. Zatulokina MA. Morfologiya intramural'nogo nervnogo apparata, jendokrinnyh i tuchnykh kletok dvenadcatiperstnoj kishki pri hronicheskikh narushenijah ejo prohodimosti [Morphology of the intramural nervous system, endocrine and mast cells of the duodenum with chronic violations of its patency]. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2004;2:132-133. (Russian)
4. Kondrashevskaja MV. Tuchnye kletki i geparin – ključevye zvenja v adaptivnyh i patologicheskikh processah [Mast cells and heparin are key links in adaptive and pathological processes]. *Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk*. 2010;6:49-54. (Russian).
5. Kondrashevskaja MV, Nikolskaja KA. Anksioliticheskoe i antinociceptivnoe dejstvie vysokomolekuljarnogo geparina na krys linii Vistar [Anxiolytic and antinociceptive action of high molecular weight heparin in Wistar rats]. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. 2002;3-4:407-408. (Russian).
6. Zajko NN, Byc JuV, Ataman AV. Patologicheskaja fiziologija [Pathological physiology]. 3th ed. Zajko NN, Byc JuV, editors. Moscow: MEDpress-inform; 2006. 640 p. (Russian).
7. Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection : versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur. J. Immunol*. 2010;40(7):1843-51.
8. Hepworth MR, Daniłowicz-Luebert E, Rausch S, Metz M, Klotz Ch, Maurer M, Hartmann S. Mast cells orchestrate type 2 immunity to helminths through regulation of tissue-derived cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109(17): 6644-6649.
9. Hallgren, J, Gurish MF. Mast cell progenitor trafficking and maturation. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2011;716:14-28.
10. Bowcutt R, Forman R, Glymenaki M, Carding SR, Else KJ, Cruickshank ShM. Heterogeneity across the murine small and large intestine. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(41):15216-15232.
11. Mekori YA, Oh CK, Dastyh J, Goff JP, Adachi S, Bianchine PJ, Worobec A, Semere T, Pierce JH. Characterization of a mast cell line that lacks the extracellular domain of membrane c-kit. *Immunology*. 1997;90(4):518-525.
12. Walczak-Drzewiecka A, Salkowska A, Ratajewski M, Dastyh J. Epigenetic regulation of CD34 et HIF1A expression during the differentiation of human mast cells. *Immunogenetics*. 2013;65(6):429-438.

13. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010;22(2):100-103.

14. Kizjukevich LS. Reaktivnye izmeneniya v pochkah pri jeksperimentalnom holestaze [Reactive changes in the kidneys in experimental cholestasis]. Grodno: GrSMU; 2005. 239 p. (Russian).

15. Pirs Je. Gistohimija teoreticheskaja i prikladnaja. Moscow: IL; 1962. 962 p.

16. Macjuk JaR. Vozrastnye morfofunktsionalnye izmeneniya tkanevyh bazofilov slizistoj zheludka krysjat, rodivshihsja v uslovijah holestaza [Age-related morphofunctional changes in

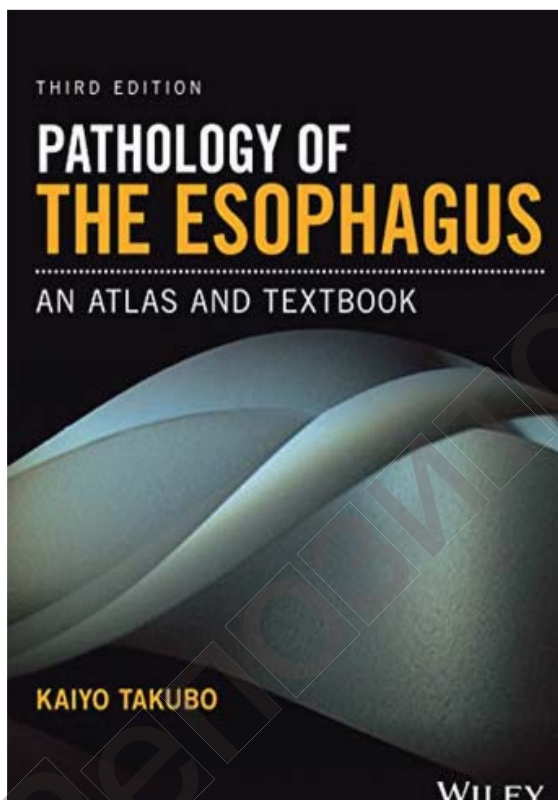
the tissue basophils of the gastric mucosa of rat pups born in conditions of cholestasis]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2010;3:45-48. (Russian).

17. Rebrova OJu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: MediaSfera; 2003. 312 p. (Russian).

18. Rodrigues CM, Marin JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut.* 1999;45(3):446-52.

Поступила: 23.06.2017

Принята к печати: 28.06.2017



Takubo, K. Pathology of the Esophagus: An Atlas and Textbook / K. Takubo. – 3rd ed. – Tokyo: Springer Verlag, 2017. – 735 p. – ISBN 978-4-431-26267-1.

Esophageal diseases have recently become a focus of clinical interest, especially in view of the increase in the number of cases of Barrett's esophagus and Barrett's carcinoma. This book presents a comprehensive description of the esophagus based on many works published in English as well as in Japanese. Topics range from the embryology and structure of the esophagus, to benign diseases and various esophageal infections, to esophageal malignancies. The numerous beautiful color illustrations of pathologic investigation using techniques such as cytology, immunohistochemistry, and electron microscopy, as well as the large number of endoscopic images provided in the book make readers immediately aware of its clinical relevance. In this third edition, many new images have been added, as well as details of recent advances in knowledge about Barrett's esophagus and Barrett's carcinoma. Images obtained by the new technique of endocytoscopy, allowing histopathologic diagnosis in situ, have also been included, and new references covering the last ten years have also been added and reviewed. Pathology of the Esophagus, Third Edition provides an invaluable source of information for pathologists, surgeons, and endoscopists.