



Л. Б. Дрыгина



О. А. Саблин

Экспрессия рецепторов стероидных гормонов и витамина D при снижении минеральной плотности костной ткани, вызванной кислотозависимыми заболеваниями желудка

Л. Б. Дрыгина, д.б.н., проф.
И. В. Трофимова, к.м.н., доцент
В. Н. Эллиниди, к.м.н., доцент
О. А. Саблин, д.м.н., проф.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург

Expression of receptors of steroid hormones and vitamin D in reducing mineral density of bone tissue caused by acid diseases of stomach

L. B. Drygina, I. V. Trofimova, V. N. Ellinidi, O. A. Sablin

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n.a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность. В настоящее время доказана взаимосвязь состояния верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с изменением минеральной плотности костной ткани. Известно, что гормональная регуляция играет ключевую роль на фоне осложненной гастродуоденальной патологии. Свое действие на органы-мишени гормоны опосредуют с помощью специфических рецепторов, однако уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов и витамина D при кислотозависимых заболеваниях желудка и при сопутствующем нарушении обмена в костной ткани остается недостаточно исследованным. **Цель.** Изучить содержание рецепторов стероидных гормонов и витамина D в слизистой двенадцатиперстной кишки у пациентов разных возрастных групп с кислотозависимыми заболеваниями желудка и изменением минеральной плотности костной ткани. **Методология.** Обследованы две группы мужчин с кислотозависимыми заболеваниями в возрасте от 23 до 54 лет (средний возраст 30 лет) и в возрасте от 55 до 80 лет (средний возраст 59 лет). Всем пациентам проведено гистологическое исследование слизистой двенадцатиперстной кишки, иммуногистохимическое исследование рецепторов ER- α , ER- β , PR, AR, DR и глюкокортикоидов, уровня гормонов и витамина D в крови, исследование минеральной плотности костной ткани (МПК). **Результаты и их анализ.** У пациентов со сниженной МПК и патологией органов ЖКТ (патология выявлена более 20 лет назад) в гастробиоптатах двенадцатиперстной кишки преимущественно обнаружены рецепторы витамина D (74%), рецепторы AR и ER β . У пациентов молодого возраста с остеопеническим синдромом (ОПС) и заболеваниями органов ЖКТ в слизистой двенадцатиперстной кишки, наоборот, выявлена высокая экспрессия PR и рецепторов глюкокортикоидов, что позволяет рассматривать двенадцатиперстную кишку как орган-мишень для действия данных гормонов. Высокая экспрессия рецепторов глюкокортикоидов в изученных биоптатах подтверждает их активную роль в реализации присущих им биологических эффектов. Наличие рецепторов прогестерона в бокаловидных клетках и повышение их экспрессии у спасателей со сниженной МПК свидетельствует о безусловном участии прогестерона в патогенезе формирования ОПС. Не исключено, что PR осуществляют защитную функцию. **Заключение.** Особенности экспрессии рецепторов гормонов при сочетанной патологии органов ЖКТ и снижении МПК, механизмы всех этих процессов требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рецепторы стероидных гормонов, кислотозависимые заболевания желудка, остеопенический синдром.

Summary

Relevance. Currently, the proven relationship with the state of the upper gastrointestinal tract with changes in the mineral density of bone tissue. It is known that hormonal regulation plays a key role in the background of complicated gastroduodenal pathology. Its action on target organs hormones mediate through specific receptors, however the level of expression of receptors of steroid hormones and vitamin D in acid-related diseases of the stomach and with concomitant metabolic bone remains not enough investigated. **The goal is to study the content of steroid hormone receptors and vitamin D in the duodenal mucosa in patients of different age groups with acid-related diseases of the stomach and changes in the mineral density of bone tissue.** **Methodology** the study included two groups of men with acid-related diseases in age from 23 to 54 years (mean age 30 years) and aged 55 to 80 years (mean age 59 years). All patients underwent histological examination of mucosal 12 duodenal ulcer, immunohistochemical study of the receptors ER- α , ER- β , PR, AR, DR and glucocorticoids, hormones and vitamin D in the blood, the study of mineral bone density (BMD). **The results and their analysis.** In patients with reduced BMD and pathology of the organ's gastrointestinal tract (pathology was detected more than 20 years ago), vitamin D receptors (74%), AR and ER β -receptors, were predominantly found in gastro-biopsy specimens of the duodenum. In young patients with osteopenic syndrome (OPS) and gastrointestinal tract diseases in the duodenal mucosa, on the contrary, high expression of PR and glucocorticoid receptors is revealed, which allows treating the duodenum as the target organ for the action of these hormones. High expression of glucocorticoid receptors in the studied biopsies confirms their active role in the realization of their inherent biological effects. Presence of progesterone receptors in goblet cells and an increase in their expression in rescuers with a reduced BMD indicates the unconditional participation of progesterone in the pathogenesis of OPS formation. It is possible that PR perform a protective function. **Conclusion.** Especially the expression of hormone receptors in combined pathology of the digestive tract and reducing the IPC mechanisms of all these processes require further study.

Key words: steroid hormone receptors, acid-related diseases of the stomach, osteopenic syndrome.

Введение

При кислотозависимых заболеваниях, отягощенных патологией костной ткани, актуально изучение экспрессии рецепторов стероид-

ных гормонов и витамина D (DR) [8]. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является самой большой диффузной эндокринной системой

в организме, гормональные клетки ЖКТ вырабатывают большое количество гормонов и взаимодействуют с эндокринной системой [2]. Гор-

мональная регуляция играет ключевую роль на фоне осложненной гастродуоденальной патологии. Эпидемиологические и экспериментальные исследования указывают на важную роль стероидных гормонов в патогенезе заболеваний ЖКТ. Свое действие на органы-мишени гормоны опосредуют с помощью специфических рецепторов, таких как рецепторы андрогенов (AR), эстрогенов типа альфа (ER- α) и бета (ER- β), прогестерона (PR), глюкокортикоидов. В эксперименте показано, что рецепторы стероидных гормонов удается обнаружить во всех отделах ЖКТ млекопитающих, но их экспрессия различна [3, 5, 7]. В литературе имеются единичные публикации по выявлению рецепторов стероидных гормонов при кислотозависимых заболеваниях у людей, установлено, что уровень их экспрессии зависит от тяжести заболевания [4, 6]. В то же время уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов и DR при кислотозависимых заболеваниях желудка и при сопутствующем нарушении обмена в костной ткани остается не изученным.

Цель работы: изучить содержание рецепторов стероидных гормонов и витамина D в слизистой двенадцатиперстной кишки у пациентов разных возрастных групп с кислотозависимыми заболеваниями желудка и изменением минеральной плотности костной ткани.

Материалы и методы

Нами были обследованы две группы пациентов с кислотозависимыми заболеваниями. Первую группу составили мужчины в возрасте от 23 до 54 лет (30 [27; 32]) — 30 сотрудников регионального отряда спасателей г. Вытегра. Вторую — в возрасте от 55 до 80 лет (59 [55; 71]) — 74 ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС. Все обследованные проходили плановое лечение на базе клинического отдела терапии и профпатологии клиники № 1 Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС РФ

Таблица 1
Результаты положительного иммуногистохимического исследования биоптатов двенадцатиперстной кишки

Показатель	Количество положительных случаев, абс. (%)
Рецепторы эстрогенов- α	0
Рецепторы эстрогенов- β	28 (37,9)
Рецепторы андрогенов	39 (52,7)
Рецепторы витамина D	74 (100)

по поводу заболеваний верхнего отдела ЖКТ: хронический гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь.

Гистологическое исследование слизистой двенадцатиперстной кишки было выполнено всем 104 пациентам. Иммуногистохимическое исследование рецепторов ER- α , ER- β , PR, AR, DR и глюкокортикоидов выполняли на парафиновых срезах полимерным EnVision-методом с использованием полимерной системы визуализации (Dako Cytomation, Дания) и следующих антител: моноклональных антител к рецепторам эстрогенов альфа (clone 1D5, RTU; Dako Cytomation, Дания); моноклональных антител к рецепторам прогестерона (clone PgR 636, RTU; Dako Cytomation, Дания); моноклональных антител к рецепторам андрогенов (clone AR 441; Dako Cytomation, Дания) в рабочем разведении 1:50; поликлональных кроличьих антител к рецепторам эстрогенов бета (RTU; Thermo Scientific, США); моноклональных антител к рецепторам витамина D (VDR (D-6), 200 μ g/ml; Santa Cruz, США) в разведении 1:50; моноклональных антител к глюкокортикоидным рецепторам (clone 4H2; Leica Microsystems, Великобритания) в разведении 1:10. Демаскировку антигена проводили в трис-ЭДТА буфере pH 9,0 (Dako Cytomation, Дания). Реакцию проявляли диаминобензидином (DAB kit; Dako Cytomation, Дания). Положительный результат реакции оценивали в виде коричневого окрашивания ядер клеток для глюкокортикоидных рецепторов и стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов), и по выявлению цитоплазматического и ядерного окрашивания для рецепторов витамина D. Подсчет

проводили при использовании микроскопа Leica DM200 полуколичественным способом, при котором подсчитывали в биоптате процент положительно окрашенных клеток (0–100 %) и учитывали степень интенсивности окрашивания (0 — нет окрашивания, отрицательный результат; 1 — слаболожительный; 2 — умеренное и 3 — интенсивное окрашивание).

Проводили исследование уровней гормонов: эстрадиола, тестостерона, кортизола, прогестерона, тиреотропного гормона, стероидсвязывающего глобулина (хемилюминесцентный анализатор Immulite 2000; Siemens, Германия) и витамина D (DRG, Германия). Кровь для исследования брали утром натощак на второй день госпитализации.

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПК) пациентов проводилось на остеоденситометре DPX-L (Lunar, США) в отделе лучевой терапии ВЦЭРМ.

Статистический анализ полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. В таблицах представлены медианы значений и межквартильные размахи — Me [q25; q75]. При сравнении показателей использовали статистику Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Результаты гистологического исследования показали, что у обследованной группы ликвидаторов в 95 % случаев выявлялся хронический дуоденит. Очаговая гиперплазия бруннеровых желез была диагностирована у 13 пациентов (17,6 %) и у двух человек (2,7 %) — аденома из бруннеровых желез (табл. 1).

При иммуногистохимическом исследовании в слизистой двенадцати-

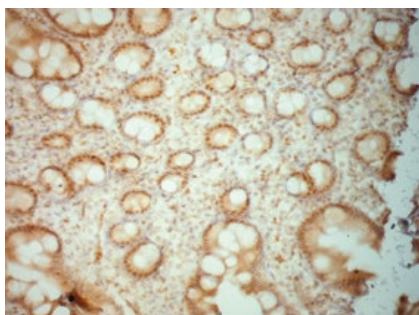


Рисунок 1. Рецепторы эстрогенов-β в слизистой двенадцатиперстной кишки.

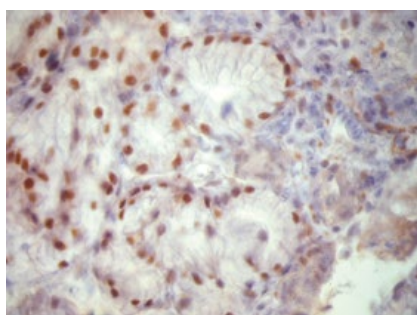


Рисунок 2. Рецепторы эстрогенов-β в очаге гиперплазированных бруннеровых желез.

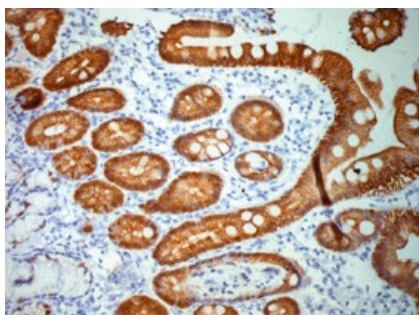


Рисунок 3. Рецептор витамина D в слизистой двенадцатиперстной кишки.

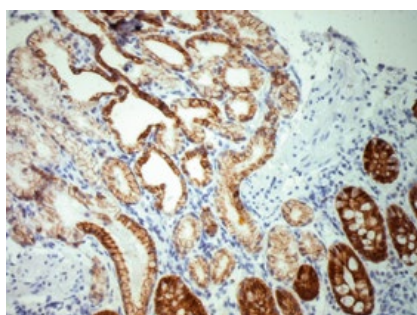


Рисунок 4. Рецепторы витамина D в очагах бруннеровых желез.

перстной кишки преобладали рецепторы эстрогенов-бета (ER-β), тогда как рецепторы эстрогенов-альфа (ER-α) не были обнаружены ни в одном случае. Аналогичные данные были получены в экспериментальном исследовании [9].

Среди 74 обследованных ликвидаторов с длительно протекающей (более 20 лет) патологией органов ЖКТ у 15 пациентов преимущественно с очагами гиперплазированных бруннеровых желез была обнаружена повышенная экспрессия ER-β в ядрах эпителиоцитов бруннеровых желез и прилежащих единичных донных отделах желез и стромы (рис. 1 и 2).

Следует отметить, что во всех случаях рецепторы ER-β содержались в очагах гиперплазированной мышечной ткани, окружающей очаги гиперплазированных бруннеровых

желез, и в единичных миоэпителиоцитах стромы. У 13 пациентов отмечалась слабая очаговая экспрессия ER-β в единичных железах донных отделов и окружающей строме. Преобладание экспрессии ER-β над ER-α, по мнению [6], может влиять на эффекты эстрогенов, уменьшая воспалительный процесс. Кроме того, ER-β играет фундаментальную роль в росте, организации и поддержании нормальной эпителиальной структуры двенадцатиперстной кишки [6]. В последние десятилетия внимание исследователей всего мира в основном было приковано к рецепторам эстрогенов первого типа ER-α. И лишь в последние годы стали уделять пристальное внимание второму типу рецепторов эстрогенов ER-β, которые участвуют в передаче сигналов стероидных гормонов в клетку. К настоящему моменту ER-β обна-

ружены в органах, в которых ER-α были обнаружены в минимальных количествах или не выявлены вовсе. Показано, что такие органы, как легкие, почки, толстый и тонкий кишечник, мочевой пузырь, находятся под влиянием эстрогенов, и в них выявлены ER-β.

Рецепторы андрогенов были обнаружены у 39 (52,7%) ликвидаторов с различной экспрессией в железах и строме: у 20 пациентов отмечалась слабая экспрессия в единичных эпителиоцитах слизистой и клетках стромы и у 19 человек — умеренно и выраженная с тенденцией повышенной экспрессии в очагах бруннеровых желез.

DR выявлялись во всех случаях в слизистой и обнаруживались в цитоплазме поверхностных и донных желез, и в 30% случаев определялась их ядерная локализация (рис. 3).

При этом в очагах гиперплазированных бруннеровых желез DR не определялись (рис. 4).

При проведении корреляционного анализа Спирмена выявлена обратная зависимость экспрессии AR в слизистой двенадцатиперстной кишки от уровня эстрадиола в сыворотке крови и прямая корреляция от локального содержания ER (суммарно альфа и бета) в слизистой двенадцатиперстной кишки (табл. 2).

Для сравнения полученных результатов были выделены две подгруппы ликвидаторов: первая — пациенты с наличием рецепторов андрогенов в слизистой двенадцатиперстной кишки и вторая — пациенты без содержания в слизистой двенадцатиперстной кишки рецепторов андрогенов. Эти подгруппы достоверно отличались как по гормональному коэффициенту эстрадиол общий / свободный тестостерон в сыворотке крови (тест Манна-Уитни $U = 107$; $p = 0,004$), так и по уровню экспрессии рецепторов эстрогенов в слизистой двенадцатиперстной кишки (тест Манна-Уитни $U = 162$; $p = 0,06$).

При разделении пациентов на группы в зависимости от показателей МПК было показано, что ликвидаторы с остеопеическим синдромом (ОПС) — остеопенией или остеопорозом достоверно отличались по уровню

Таблица 2
Взаимосвязь концентрации эстрадиола в сыворотке крови и экспрессии рецепторов эстрогенов и андрогенов

	Рецепторы андрогенов в железах	Рецепторы андрогенов в строме
Эстрадиол	$r = -0,31$; $p = 0,03$	$r = -0,32$; $p = 0,02$
Рецепторы эстрогенов в железах	$r = 0,30$; $p = 0,03$	$r = 0,31$; $p = 0,03$

Таблица 3
Экспрессия глюкокортикоидных и прогестероновых рецепторов
в слизистой двенадцатиперстной кишки у спасателей со сниженной МПК

МПК	Рецепторы прогестерона в бокаловидных клетках (%)	Глюкокортикоидные рецепторы в эпителиальных клетках (%)	Глюкокортикоидные рецепторы в строме (%)
Проксимальный отдел бедра (n = 2)	50 [40; 60] *	80 [72,5; 90]	87,5 [75; 95]
Дистальный отдел лучевой кости (n = 3)	50 [50; 50] *	75 [70; 80]	85 [80; 90]
Позвоночник (n = 12)	50 [50; 50] *	82,5 [70; 94]	89,5 [80; 90]
Группа со сниженной МПК в двух отделах (n = 5)	30 [30; 50] *	94 [90; 95]	90 [80; 90]

Примечание. Значения критерия Р для U-теста Манна-Уитни. * — $P < 0,05$.

рецепторов андрогенов в слизистой (тест Манна-Уитни $U = 64$; $p = 0,04$), также при ОПС и без него были выявлены изменения по уровню тестостерона общего и эстрадиола (Аноva-тест, $p = 0,01$; $p = 0,04$).

При обследовании пациентов (средний возраст пациентов 59 лет) с кислотозависимыми заболеваниями желудка, у которых заболевание выявлено давно (более 20 лет), нами было установлено, что эстрогены и андрогены играют важную роль в костном метаболизме. Прямой эффект андрогенов на кость обусловлен наличием AR. Эстрогены и андрогены оказывают стимулирующее влияние на экспрессию DR на поверхности эпителиальной клетки кишечника, которые обеспечивают биологические эффекты витамина D в метаболизме кальция в костях и его транспорте через слизистую оболочку тонкой кишки.

Таким образом, локальное определение в слизистой тонкой кишки (двенадцатиперстной кишки) рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов, андрогенов) и рецепторов витамина D иммуногистохимическим методом позволило установить особенности их локализации в слизистой и определить динамику их изменений в зависимости от состояния как слизистой тонкой кишки, так и гормонального статуса и степени выраженности снижения минеральной плотности костной ткани у лиц старшей возрастной группы — ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, давно болеющих кислотозависимыми заболеваниями.

При определении рецепторов стероидных гормонов в гастробиопта-

тах спасателей (медиана возраста 30 лет), экспрессии рецепторов андрогенов и эстрогенов в слизистой тонкой кишки не выявлено. Вероятно, это связано с тем, что уровень свободного тестостерона, эстрадиола в крови данной группы обследованных остается нормальным. Группа обследованных нами спасателей была преимущественно в возрасте до 40 лет (лишь четверо из них были в возрасте от 46 до 54 лет). По международной классификации ВОЗ эта группа пациентов относится к молодым людям.

В то же время содержание рецепторов глюкокортикоидов и прогестерона в слизистой двенадцатиперстной кишки спасателей было разным в зависимости от изменения значений МПК в различных отделах скелета.

В табл. 3 представлены результаты экспрессии рецепторов прогестерона и глюкокортикоидов в слизистой двенадцатиперстной кишки. Нормы не указана, поскольку в доступной литературе нами не обнаружено данных о содержании этой группы рецепторов в слизистой здоровых людей.

Известно, что глюкокортикоиды оказывают наиболее выраженное действие на развитие остеопороза. Глюкокортикоиды замедляют костеобразование вследствие замедления созревания остеобластов, ингибирования стимулирующего действия простагландин на ростовые факторы и усиления ингибирующего действия паратгормона (ПТГ) на зрелые остеобласты. Уменьшение всасывания в кишечнике кальция и снижение реабсорбции кальция в почках

под влиянием глюкокортикоидов приводит к гипокальциемии, повышению в крови уровня ПТГ, снижению уровня кальцитонина, повышению резорбции кости. Аналогичные изменения происходят в организме пациентов, вынужденных принимать глюкокортикоидные препараты. Известен и повреждающий эффект глюкокортикоидов на слизистую желудка (ульцерогенный эффект). Реализация биологического эффекта гормона возможна лишь при взаимодействии его со специфическим рецептором в органе-мишени. Это взаимодействие приводит к инициации синтеза соответствующих РНК, ДНК, белков, реализующих биологический эффект. Факт наличия рецептора в том или ином органе свидетельствует о возможности реализации биологического эффекта изучаемого гормона в данном органе. Высокая степень экспрессии рецептора в органе еще более подтверждает этот факт.

Полученные нами данные о высокой степени экспрессии (от 40 до 94%) глюкокортикоидных рецепторов в слизистой двенадцатиперстной кишки у спасателей со сниженной МПК (табл. 3) свидетельствуют о важной роли глюкокортикоидов в реализации их биологического эффекта в двенадцатиперстной кишки, хотя так называемые тонкие механизмы их влияния, требуют дальнейшего изучения.

Исследование PR в слизистой двенадцатиперстной кишки представляет особый интерес. Роль прогестерона в мужском организме плохо изучена, хотя он присутствует в крови и у мужчин, и у женщин.

Известно, что это основной гормон беременности. Имеются литературные данные о том, что этот гормон расслабляет мускулатуру кишечника, замедляет продвижение содержимого по кишечнику, способствует вздутию живота, появлению запоров. Эти эффекты связывают с влиянием его на парасимпатическую нервную систему. Важно, что из прогестерона с участием ферментных систем в надпочечниках синтезируется тестостерон [1].

В исследованных образцах слизистой двенадцатиперстной кишки выявлены PR с достоверным уровнем экспрессии в бокаловидных клетках. Бокаловидные клетки — это железистые эпителиальные клетки, которые расположены среди столбчатых эпителиоцитов тонкой кишки. В цитоплазме этих клеток находится комплекс Гольджи и гранулярная эндоплазматическая сеть — центры синтеза углеводно-протеиновых комплексов — муцинов. Количество бокаловидных клеток возрастает от проксимального к дистальному отделам кишечника. Максимальное их количество располагается в тощей кишке. Физиологическая роль этих клеток — выработка муцинов, выполняющих защитную функцию слизистой и способствующих перемещению содержимого по кишечнику.

Экспрессия PR в бокаловидных клетках у спасателей со сниженной МПК во всех отделах скелета повышена по сравнению с контрольной группой (пациенты без изменения МПК) и составляет от 30 до 50%, а в группе контроля — 30%. Не исключено, что PR в двенадцатиперстной кишке выполняют защитную роль, препятствуя ulcerогенному эффекту глюкокортикоидов.

О влиянии прогестерона на всасывание кальция и витамина D в доступной литературе сведений не получено. Но факт снижения уровня этих рецепторов у пациентов со сниженной МПК не исключает участия прогестерона в нарушении минерального обмена и развитии ОПС (остеопении и [или] остеопороза).

У спасателей со сниженной МПК выявлено достоверное повышение

уровня стероидсвязывающего глобулина в сыворотке крови. Показана корреляционная зависимость концентрации стероидсвязывающего глобулина в сыворотке крови и экспрессии PR в бокаловидных клетках слизистой двенадцатиперстной кишки ($r = 0,565$; $p < 0,05$), положительная корреляционная связь между PR и тиреотропным гормоном ($r = 0,558$; $p < 0,05$) и отрицательные связи между рецепторами прогестерона и витамином D ($r = 0,442$; $p < 0,05$), рецепторами прогестерона и уровнем кортизола ($r = -0,449$; $p < 0,05$).

Заключение

У пациентов старше 50 лет со сниженной МПК и патологией органной ЖКТ (выявлена более 20 лет назад) в гастробиоптатах двенадцатиперстной кишки преимущественно обнаружены рецепторы витамина D (74%), рецепторы AR и ER β . Эстрогены и андрогены оказывают стимулирующее влияние на экспрессию DR на поверхности эпителиальной клетки кишечника, которые обеспечивают биологические эффекты витамина D в метаболизме кальция в костях и его транспорте через слизистую оболочку тонкой кишки.

У пациентов молодого возраста с ОПС и заболеваниями органов ЖКТ в слизистой двенадцатиперстной кишки, наоборот, выявлена высокая экспрессия PR и рецепторов глюкокортикоидов, что позволяет рассматривать двенадцатиперстную кишку как орган-мишень для действия данных гормонов. Высокая экспрессия рецепторов глюкокортикоидов в изученных биоптатах подтверждает их активную роль в реализации присутствующих им биологических эффектов. Наличие рецепторов прогестерона в бокаловидных клетках и повышение их экспрессии у пациентов со сниженной МПК свидетельствуют о безусловном участии прогестерона в патогенезе формирования ОПС. Не исключено, что PR осуществляют защитную функцию.

Особенности экспрессии рецепторов гормонов при сочетанной патологии органов ЖКТ и снижении МПК, механизмы всех этих процессов требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Ершова О. Б. Влияние гормонального статуса на развитие остеопороза и переломов костей у мужчин / О. Б. Ершова [и др.] // Медицинский совет. — 2013. — № 7. — С. 72–75.
2. Лычкова А. Эстрогены в кн.: Серотонинергическая регуляция эндокринной и половой систем. — М.: Издательство РАМН., 2014. — С. 154–171.
3. Chojookhuu N. Ontogenetic changes in the expression of estrogen receptor β in mouse duodenal epithelium / N. Chojookhuu [et al.] // Clin Res Hepatol Gastroenterol. — 2015. — Vol. 39 (4). — P. 499–507.
4. Duzhiy I. D. Hormonal-genetic screening in patients, suffering gastroduodenal ulcer hemorrhagi / I. D. Duzhiy [et al.] // Klin. Khir. — 2015. — Vol. 11. — P. 24–27.
5. Pfaffl M. W. The gastrointestinal tract as target of steroid hormone action quantification of steroid receptor mRNA expression (AR, ER α , ER β and PR) in 10 bovine gastrointestinal tract compartments by kinetic RT-PCR / M. W. Pfaffl [et al.] // Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 2003. — Vol. 84 (2–3). — P. 159–166.
6. Pierdominici M. Linking estrogen receptor expression with inflammatory bowel disease activity / M. Pierdominici [et al.] // Oncotarget. — 2015. — Vol. 1; 6 (38). — P. 40443–40451.
7. Sauerwein H. Expression of estrogen and androgen receptor in the bovine gastrointestinal tract / H. Sauerwein [et al.] // Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. — 1995. — Vol. 102 (4). — P. 164–168.
8. Xue Y. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice / Y. Xue, J. C. Fleet // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136. — P. 1317–1327.

