

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ ПОТОМСТВА БЕЛЫХ КРЫС, РОДИВШИХСЯ ОТ САМОК, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ

Я. Р. Мацюк (matsiuk39@mail.ru), Е. Ч. Михальчук (milena6519@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Установлено, что холестаз матери приводит к нарушению репродуктивной системы у потомства. Влияют ли эти нарушения на родившееся от них потомство второго поколения, неизвестно.

Цель исследования. Установить структурные особенности органов женской половой системы у потомства второго поколения, родившегося от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери.

Материал и методы. Материал – органы репродуктивной системы самок беспородных белых крыс второго поколения 15-, 45- и 90-суточного возраста. Методы исследования – гистологические, гистохимические, морфометрический и статистический.

Результаты. У потомства второго поколения, родившегося от самок, развивавшихся в плодный и ранний постнатальный период в условиях холестаза матери, установлена задержка формирования фолликулов в яичниках, развитие структурных нарушений в их овоцитах, фолликулярных клетках, в оболочках яйцеводов и матки.

Заключение. У потомства второго поколения, полученного от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери, установлена задержка развития органов женской половой системы.

Ключевые слова: холестаз матери, потомство второго поколения, яичники, яйцеводы, матка.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF FEMALE REPRODUCTIVE ORGANS OF WHITE RATS OFFSPRING BORN TO FEMALES DEVELOPED IN CHOLESTASIS OF THEIR MOTHER

Ya. R. Matsyuk, E. Ch. Michalchuk

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

Background. Mother's cholestasis was found out to lead to reproductive system disorders in the offspring. It is not clear whether these disorders affect the second generation offspring that was born to them.

Objective. To establish structural features of the female reproductive system in the second generation offspring which was born to females developed in mother's cholestasis.

Material and methods. Material - the reproductive organs of female nonbred white rats of the second generation aged 15-, 45- and 90-day-old. The methods of the study are histological, histochemical, morphometric and statistical.

Results. In the second generation offspring that was born to females developed during fetal and early postnatal period in cholestasis of their mother, delayed formation of follicles in the ovaries, structural disorders in their oocytes, follicular cells, in the membranes of the oviducts and the uterus have been revealed.

Conclusion. In the second generation offspring, obtained from females that developed in cholestasis of their mother, delayed development of the organs of the female reproductive system has been established.

Keywords: mother's cholestasis, second generation, ovaries, oviducts, uterus.

Введение

Развивающаяся при холестазе матери эндогенная интоксикация [1, 2, 3] оказывает отрицательное воздействие на потомство [4, 5, 6]. При этом наблюдаются преждевременные роды, летальные исходы новорожденных [4, 7], а в постнатальном периоде – задержка физического развития потомства [8], снижение его неспецифической резистентности, увеличение продуктов ПОЛ в тканях органов [9].

Экспериментально установлено, что у потомства, развивавшегося в условиях холестаза матери, имеет место задержка становления структурных свойств мужской [10] и женской половой систем [11, 12, 13], что оказывает неблагопри-

ятное воздействие на гаметогенез. В яичниках такого потомства уменьшены общее число фолликулов на всех стадиях развития, их размеры как за счет овоцитов, так и за счет численной плотности окружающих их фолликулярных клеток [12, 13]. Последние играют ведущую роль в развитии овоцитов и в образовании в них желточных включений [14]. В яйцеводах этого потомства уменьшены число и размеры складок слизистой оболочки, а в матке – количество и высота маточных желез, толщина миометрия [11]. Будут ли влиять вышеуказанные изменения в женской половой системе самок первого поколения на физическое развитие родившегося от них потомства второго поколения, станов-

ление у него органов женской половой системы – неизвестно.

Цель исследования – установить у потомства второго поколения, родившегося от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери, особенности становления органов женской половой системы в ранний постнатальный (15-е сутки), пубертатный (45-е сутки) и половозрелый (90-е сутки) периоды постнатального онтогенеза.

Материалы и методы

Реализация поставленной цели возможна лишь в эксперименте. Полученные при этом результаты будут иметь не только научную, социальную, но и прикладную значимость, так как дадут возможность составить прогноз здоровья потомства, полученного от матерей, развивавшихся в плодный период в условиях холестаза. Давно установлено, что большинство причин заболеваемости детей в подростковом и зрелом возрасте связаны с неблагоприятными условиями, имеющими место в период внутриутробного развития [15].

Эксперимент проведен на двух группах половозрелых самцов и самок беспородных белых крыс массой 200–230 г и полученном от них потомстве. Опытную группу составили 6 самок из 12, которые развивались в условиях подпечёчного обтурационного холестаза матери, экспериментально моделируемого на 17-е сутки беременности [16]. Они представляли собой потомство первого поколения, а полученные от них крысята (при спаривании этих самок с интактными 6 самцами) – второе поколение. Последние и являлись объектом исследования. Контрольную группу составили 6 самок и 6 самцов, развивавшихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

В вечернее время интактных самцов подсаживали к самкам опытной и контрольной групп в отдельные клетки из расчета один самец на одну самку. В утренние часы у самок забирались влагалищные мазки и при обнаружении в них спермиев этот день считали первым днем беременности. Беременные самки опытной и контрольной групп, как и родившееся от них потомство, находились под тщательным наблюдением, с определением их абсолютной массы, процента её прироста и показателей физического развития в разные сроки постнатального онтогенеза.

На 15-, 45- и 90-е сутки после рождения крысят опытной и контрольной групп взвешивали, умерщвляли в парах эфира и после декапитации забирали яичники (взвешивали), яйцеводы и матку. После фиксации в жидкости Карнуа взятый у потомства второго поколения материал органов женской половой системы заключали в парафин по принципу «контроль-опыт». Одну

часть парафиновых срезов толщиной 5 мкм, изготовленных на микротоме фирмы «LeicaPM 2125 RTS» после окраски гематоксилином и эозином, использовали для гистологических и морфометрических исследований с целью определения развитости структур яичника, яйцеводов и матки. Другую часть срезов использовали для изучения в этих органах содержания гликопротеинов по А. Шабадашу и сиаломуцинов при окраске альциановым синим при pH 2.5 по А. Spicer [17]. Гистологические, морфометрические, гистохимические исследования взятого материала проводили с использованием микроскопа Axioskop 2 plus (Германия), оснащенного цифровой камерой LeicaDFC320 (Германия) и программы ImageWarp (BitFlow, USA). Размеры структур выражали в микрометрах (мкм), содержание гликопротеинов и сиаломуцинов определяли путем визуального анализа. Полученный цифровой материал подвергали параметрической статистической обработке с применением лицензионной компьютерной программы «Statistica 6.0» для Windows. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ($p < 0,05$). Эксперимент проведен с соблюдением требований, изложенных в Хельсинкской декларации о гуманном обращении с лабораторными животными.

Результаты и обсуждение

Проведенными исследованиями установлено, что опытное потомство второго поколения, т. е. родившееся от самок, развивавшихся в пренатальном и раннем постнатальном периодах в условиях холестаза матери, различается во все сроки после рождения, вплоть до половозрелости, незначительно меньшей массой, чем в контрольной группе. На 15- и 90-е сутки эти крысята имели несколько меньшую массу яичников (соответственно, $0,01 \pm 0,007$ и $0,012 \pm 0,002$ г, при $0,03 \pm 0,003$ и $0,013 \pm 0,002$ г в контроле). Яичники их и внешне отличались меньшими размерами и слабым развитием мозгового вещества. Лишь некоторые кровеносные сосуды его сети были гиперемированы. Гистологическим методом с последующим морфометрическим анализом, данные которого представлены в таблице 1, установлено уменьшение общего числа всех форм фолликулов в корковом веществе яичников во все сроки исследований, вплоть до 90-х суток. Исключение составляли лишь 15-суточные крысята, у которых количество примордиальных фолликулов было незначительно большим, чем в контроле, что свидетельствует о задержке фолликулогенеза. Кроме того, овоциты примордиальных, растущих и вторичных фолликулов отличались меньшими размерами, иногда микровакуолизированной цито- и кари-

оолазмой. Хроматин их ядер крупноглыбчатый, с периферическим расположением. Ядрышки всегда отчётливы, но без различимых фибриллярного и гранулярного компонентов. Содержание желточных включений в оолазме овоцитов малое, крупноглыбчатое и неравномерно распределенное (рисунок А).

Среди фолликулов на 15-е и, особенно на 45-е, а также 90-е сутки довольно часто встречались атретические фолликулы с овоцитами, распадающимися вследствие апоптоза (рис. Б).

Зачастую вокруг овоцитов растущих, вторичных и третичных фолликулов распределение фолликулярных клеток было неравномерным и в меньшем количестве, чем в контроле. Не одинакова по степени развитости вокруг овоцита и блестящая оболочка (рисунок В). Содержание в ней гликопротеинов и сиаломуцинов снижено и распределение их неравномерное. Тека вокруг растущих и вторичных фолликулов тоньше. Так, у 45- и 90-суточных крыс опытной группы толщина её составляет, соответственно, $9,2 \pm 0,5$ и $14,0 \pm 0,2$ мкм при $16,3 \pm 0,3$ и $17,5 \pm 0,4$ мкм в контроле ($p < 0,001$), без четко различимых кровеносных капилляров во внутреннем слое.

В итоге наблюдаемые в яичниках опытных крыс изменения – задержка развития теки вокруг фолликулов, неодинаковое распределение по периметру овоцитов фолликулярных клеток (меньших размеров и с вакуолизированной цитоплазмой), слабое развитие блестящей оболочки с низким содержанием и неравномерным распределением гликопротеинов, – оказывают неблагоприятное воздействие на трофику овоцитов, что приводит к уменьшению в них количества желточных включений и неравномерному распределению их в оолазме. Вероятно, это способствует атрезии фолликулов и появлению овоцитов, разрушающихся путем апоптоза.

Важно отметить и тот факт, что наряду с третичными фолликулами на 45- и 90-е сутки после рождения в яичниках опытных крыс второго поколения часто встречаются желтые тела в стадии расцвета (рисунок Г). Изредка в лютеоцитах таких желтых тел можно встретить очаги инволютивных процессов в виде макровакуолизации цитоплазмы и пикноза ядер.

В яйцеводах опытных крыс задерживалось развитие складок слизистой оболочки, уменьшались высота выстилающих их эпителиоцитов

и содержание в апикальном отделе клеток гликопротеинов и сиаломуцинов (таблица 2). Задерживалось также развитие мышечной оболочки.

В матке во все сроки исследования было уменьшено число маточных желез, их длина, а также высота эпителия, выстилающего слизистую оболочку. В апикальных отделах эпителиоцитов отмечалось снижение содержания гликопротеинов и сиаломуцинов. У опытных крысят наблюдалось также запаздывание развития структур миометрия.

Таблица 1. – Показатели структур яичников опытного потомства второго поколения крыс, полученного от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери, по данным морфометрии ($M \pm m$)

| Показатели | 15-е сутки | | 45-е сутки | | 90-е сутки | |
|--|----------------|--------------------|----------------|---------------------|----------------|----------------------|
| | К | О | К | О | К | О |
| Общее число фолликулов в поле зрения (20×7) | $22,4 \pm 1,2$ | $19,1 \pm 0,9$ | $8,5 \pm 0,8$ | $3,9 \pm 0,5^*$ | $3,7 \pm 0,3$ | $2,4 \pm 0,4$ *** |
| Число примордиальных фолликулов | $9,1 \pm 0,9$ | $11,6 \pm 1,6$ | $3,4 \pm 0,3$ | $2,0 \pm 0,3^{**}$ | $1,7 \pm 0,2$ | $0,6 \pm 0,4$ ** |
| Число растущих фолликулов | $6,2 \pm 0,4$ | $5,8 \pm 0,5$ | $3,2 \pm 0,4$ | $1,6 \pm 0,1^*$ | $1,2 \pm 0,3$ | $1,3 \pm 0,1$ |
| Диаметр овоцита растущих фолликулов, мкм | $40,3 \pm 0,8$ | $33,7 \pm 1,2^*$ | $37,7 \pm 1,5$ | $37,0 \pm 0,8$ | $44,2 \pm 1,0$ | $36,2 \pm 1,3$ |
| Число вторичных фолликулов | $5,8 \pm 0,3$ | $3,3 \pm 0,7^*$ | $1,3 \pm 0,1$ | $1,0 \pm 0,1$ | $1,0 \pm 0,2$ | $0,7 \pm 0,2$ |
| Диаметр овоцита вторичных фолликулов, мкм | $48,0 \pm 0,8$ | $43,6 \pm 1,0^*$ | $38,3 \pm 1,1$ | $36,5 \pm 1,2$ | $57,2 \pm 1,0$ | $44,7 \pm 1,1^*$ |
| Диаметр фолликулярных клеток, мкм | $6,9 \pm 0,1$ | $5,7 \pm 0,1^*$ | $6,6 \pm 0,1$ | $5,5 \pm 0,1^{**}$ | $6,9 \pm 0,1$ | $6,4 \pm 0,1^{**}$ |
| Количество третичных фолликулов | - | - | $0,5 \pm 0,1$ | $0,6 \pm 0,1$ | $0,7 \pm 0,1$ | $0,2 \pm 0,1^{***}$ |
| Диаметр овоцита, мкм | - | - | $55,5 \pm 1,3$ | $45,7 \pm 2,4^{**}$ | $58,4 \pm 2,3$ | $48,2 \pm 0,2^{**}$ |
| Диаметр фолликулярных клеток, мкм | - | - | $7,6 \pm 0,1$ | $5,8 \pm 0,1^*$ | $7,5 \pm 0,1$ | $6,5 \pm 0,1^*$ |
| Количество атретических фолликулов | $0,6 \pm 0,1$ | $2,4 \pm 0,3^{**}$ | $1,0 \pm 0,1$ | $1,6 \pm 0,2$ | $0,6 \pm 0,3$ | $1,6 \pm 0,3$ *** |
| Количество желтых тел | - | - | $1,0 \pm 0,2$ | $0,5 \pm 0,2$ | $1,2 \pm 0,2$ | $1,6 \pm 0,1$ |
| Диаметр лютеоцита (мкм) | - | - | $8,7 \pm 0,2$ | $9,4 \pm 0,5$ | $14,1 \pm 0,1$ | $12,2 \pm 0,3^*$ |
| Количество белых тел | - | - | $0,7 \pm 0,2$ | $0,5 \pm 0,1$ | $0,7 \pm 0,2$ | $0,5 \pm 0,1$ |

Примечание – Различия показателей достоверны – $*p < 0,001$, $**p < 0,01$, $***p < 0,05$

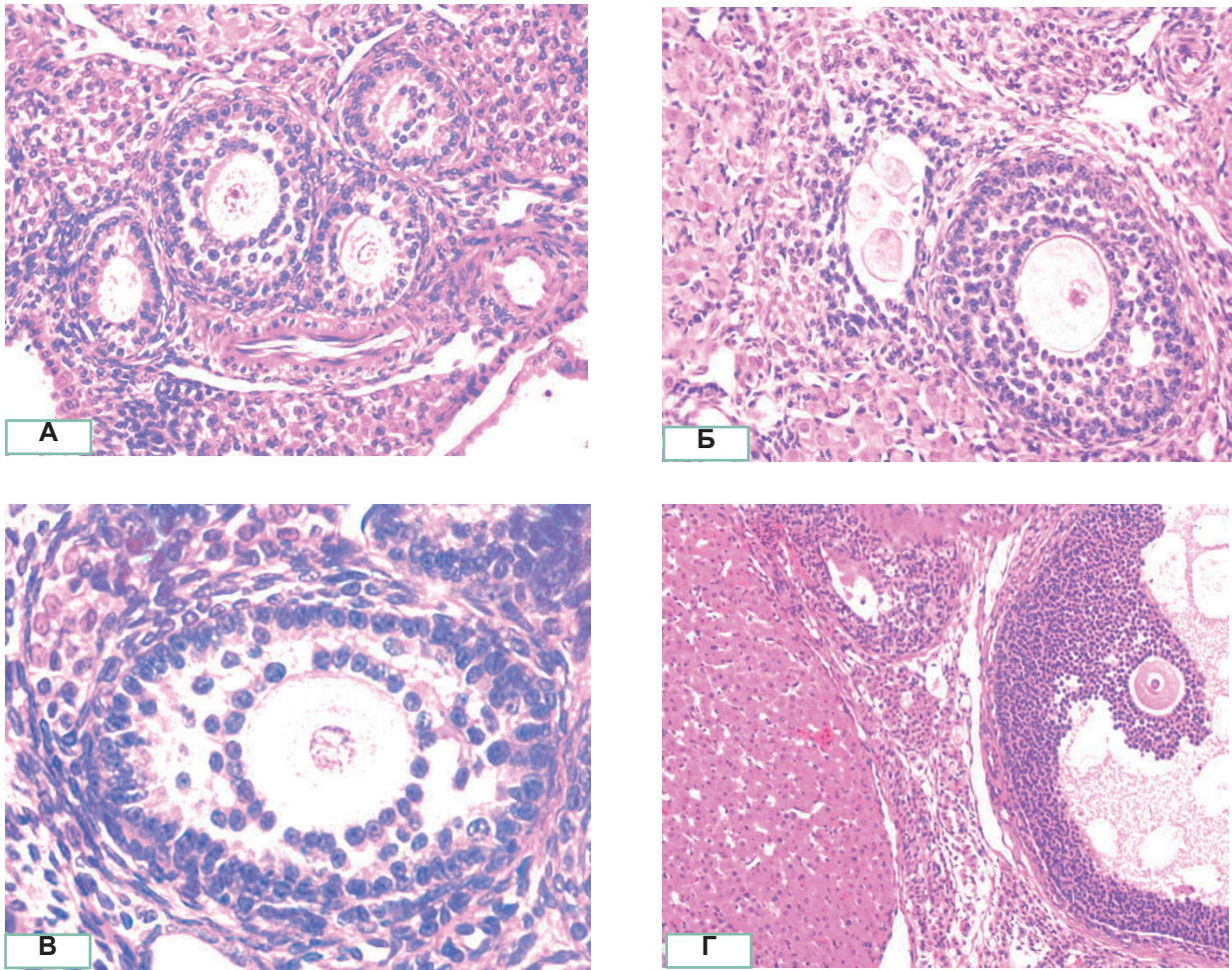


Рисунок. – Общий вид фрагментов яичника опытных крыс второго поколения, родившихся от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери. Окраска гематоксилином и эозином

А. Растущие и вторичные фолликулы в яичнике 15-суточной опытной крысы с малым содержанием и неравномерным распределением в оолазме желточных включений; атретические фолликулы. Ув. 200.

Б. Нормально развивающийся вторичный фолликул и атретический фолликул с распадающимся вследствие апоптоза овоцитом в яичнике 45-суточной опытной крысы. Ув. 200.

В. Растущий фолликул в яичнике 45-суточной опытной крысы со структурно- измененными фолликулярными клетками, овоцитом и неодинаково развитой блестящей оболочкой. Ув. 400.

Г. Фрагмент яичника 90-суточной опытной крысы со зрелым третичным фолликулом и желтым телом в стадии расцвета. Ув. 100

Таблица 2. – Морфометрические показатели структур яйцеводов и матки крыс второго поколения, родившихся от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери (M±m)

| Показатели | 15-е сутки | | 45-е сутки | | 90-е сутки | |
|--------------------------------|------------|-------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | К | О | К | О | К | О |
| Яйцевод | | | | | | |
| Число складок слизистой | 5,5±0,5 | 7,2±3,8 | 7,0±0,4 | 5,6±0,1* | 7,5±0,4 | 6,5±0,3 |
| Длина складок, мкм | 82,1±6,8 | 25,8±2,9* | 56,1±4,2 | 14,0±2,0* | 56,2±3,5 | 42,3±4,5 |
| Высота эпителиоцитов, мкм | 18,2±0,4 | 15,8±0,7*** | 21,5±0,8 | 24,8±0,8 | 22,3±0,6 | 19,4±0,4* |
| Толщина мышечной оболочки, мкм | 67,6±2,4 | 27,9±2,5* | 70,4±2,3 | 62,4±3,1 | 77,0±3,0 | 57,0±5,6* |
| Матка | | | | | | |
| Количество желез | 4,5±0,2 | 2,6±0,5** | 6,1±0,3 | 4,7±0,3* | 6,0±0,4 | 5,8±0,2 |
| Длина желез, мкм | 51,2±5,5 | 17,1±1,1* | 61,5±4,7 | 36,3±2,5* | 39,6±1,6 | 33,0±2,0 |
| Высота эпителия, мкм | 17,2±0,3 | 15,5±0,2* | 24,8±1,0 | 22,5±0,6 | 24,6±0,4 | 18,6±0,3* |
| Толщина миометрия, мкм | 72,2±2,6 | 40,2±1,3* | 71,8±3,2 | 70,5±2,1 | 84,8±2,3 | 77,5±2,1 |

Примечание – Различия показателей достоверны - **p*<0,001, ***p*<0,01, ****p*<0,05

Выводы

Результаты проведенных исследований показали, что у потомства второго поколения, полученного от самок, развивавшихся в плодный и ранний постнатальный периоды в условиях холестаза матери, имеет место задержка становления структур органов женской половой системы. Важно отметить, что выявленные у потомства второго поколения изменения в женской половой сфере идентичны тем изменениям, которые наблюдались в яичнике, яйцевом и матке потомства первого поколения [11,13]. Однако у первого поколения животных нарушения струк-

тур репродуктивной системы были обусловлены, вероятно, непосредственным воздействием на плод холестатической интоксикации, имевшей место у их матерей при холестазах. Потомство второго поколения прямого воздействия холестатической интоксикации не имело, а выявленные изменения, возможно, обусловлены изменениями в геноме развивающихся ооцитов первого поколения при воздействии на него компонентов холестатической интоксикации, вероятнее всего, – желчных кислот, содержание которых как у человека, так и у животных, при холестазах возрастает в 10-100 раз [1, 2, 15, 18].

References

1. Brjuhin GV. Vlijanie hronicheskikh holestaticheskikh porazhenij pečeni materi na potomstvo v uslovijah holestaza [Effect of chronic cholestatic lesions of the mother's liver on offspring in conditions of cholestasis]. *Morfologija*. 1994;2:18-21. (Russian).
2. Ganitkevich YaV. Rol zhelchi i zhelchnyh kislot v fiziologii i patologii organizma [The role of bile and bile acids in the physiology and pathology of the body]. Kiev: Naukova dumka; 1980. 180 p. (Russian).
3. Shehtman MM. Jekstragenitalnaja patologija i beremennost [Extragenital pathology and pregnancy]. Moskva: Medicina; 1987. 296 p. (Russian).
4. Zakrevskij AA. Beremennost i rody pri hronicheskikh zabolevanijah pečeni i zhelchnyh putej [Pregnancy and childbirth in chronic liver and biliary tract diseases]. In: *Antenatalnaja ohrana ploda i profilaktika perinatalnoj patologii: tezisy dokladov*. Kiev; 1979. p. 98-99. (Russian).
5. Kizyukevich LS, Masiuk YaR. Jekstrapechenochnyj holestaz materi i razvitie organizma potomstva [Extrahepatic cholestasis of the mother and development of the offspring]. *Pediatrija*, 2002;2:75-78. (Russian).
6. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin. Perinatal*. 1998;22:104-111.
7. Plaza FJ, Diar RJ, Pazdo O, Perez C. Colestasis intrahepatica dell embarazo. Una enfermedad benigna. *Rev. Esp. Enferm. Digest*. 1996;88(11):809-811.
8. Mihkhalchuk ECh, Masiuk YaR. Vlijanie obturacijnogo holestaza materi, vyzvannogo v period fetogeneza, na techenie beremennosti, plodovitost', fizicheskoe razvitie potomstva i ego zhiznesposobnost [Influence of obstructive cholestasis of the mother, caused during the period of fetogenesis, on the course of pregnancy, fertility, physical development of offspring and its viability]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2007;2:43-45. (Russian).
9. Masiuk YaR, Mihkhalchuk ECh, Zinchuk VV, Haretskaya MV. Pokazateli krovi, nespecificheskoj rezistentnosti prooksidanto-antioksidantnogo ravnovesija u potomstva krysa, rodivshegosja v uslovijah holestaza [Blood indices, nonspecific resistance of prooxidant-antioxidant equilibrium in the offspring of rats born in conditions of cholestasis]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2010;2:24-27. (Russian).
10. Masiuk YaR, Baraban SV, Emelyanchik SV. Neblagoprijatnoe vozdejstvie holestaza beremennyh, vyzvannogo v period fetogeneza na morfofunkcional'nye svojstva semennikov rodivshegosja potomstva [Adverse effects of cholestasis of pregnant women, caused during the period of fetogenesis on the morpho-functional properties of the testes of the born offspring]. *Vesci Nacyjanalnaj Akadzemii navuk Belarusi. Seryja medycynskih navuk*. 2010;1:11-17. (Russian).
11. Gudinovich SYa, Masiuk YaR. Neblagoprijatnye dlja materi i potomstva posledstviya obturacijnogo holestaza [Unfavorable for the mother and offspring consequences of obstructive cholestasis]. In: *Aktualnye voprosy perinatologii: materialy nauchno-prakticheskoj konferencii*, Grodno, 24-25 nojabrja 2005 g. Grodno; 2005. p. 93-97. (Russian).
12. Masiuk YaR, Mihkhalchuk ECh. Osobennosti strukturalno-citohimicheskikh svojstv razvivajushhhsja organov zhenskoi polovoi sistemy krysjat, rodivshihhsja v uslovijah holestaza, jeksperimentalno vyzvannogo na 17 den beremennosti [Peculiarities of the structural and cytochemical properties of the developing organs of the female reproductive system of rats born in conditions of cholestasis, experimentally caused on the 17th day of pregnancy]. In: Garelik P.V., editor. *Fundamentalnye i prikladnye aspekty fiziologii: materialy nauchno-prakticheskoj konferencii, posvjashhennoj 50-letiju kafedry normalnoj fiziologii*, Grodno, 20-21 maja 2009 g. Grodno: GrGMU; 2009. p. 101-108. (Russian).
13. Masiuk YaR, Gudinovich SYa, Kizyukevich LS. Morfofunkcionalnye osobennosti zhenskoi reprodukivnoj sistemy 15-sutochnyh krysjat, rodivshihhsja v uslovijah holestaza, vyzvannogo v period fetogeneza [Morphofunctional features of the female reproductive system of 15-day-old rats born in conditions of cholestasis caused during the period of fetogenesis]. *Vesci Nacyjanalnaj Akadzemii navuk Belarusi. Seryja medycynskih navuk*. 2008;2:99-104. (Russian).
14. Ryzhkovskaya EA. Sravnitelnyj analiz reakcii jaichnikov polovozrelyh morskikh svinov na dejstvie tepla i holoda [Comparative analysis of the reaction of ovaries of mature guinea pigs to the action of heat and cold]. In: *Nejrogumoralnye mehanizmy reguljaccii funkcij v norme i patologii: sbornik nauchnyh statej, posvjashhennoj 100-letiju so dnja rozhdenija I.A. Bulygina*. Minsk: Biznesofit; 2007. p. 198-200. (Russian).
15. Evsjukova II. Mehanizmy programmirovanija zabolevanij potomstva pri akusherskoj patologii [Mechanisms of Progeny Disease Programming in Obstetric Pathology]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2011;60(3):197-202. (Russian).
16. Kizyukevich LS. Reaktivnye izmenenija v pochkah pri jeksperimentalnom holestaze. Grodno: GrGMU; 2005. 239 p. (Russian).
17. Pirs Je. Gistohimija teoreticheskaja i prikladnaja [Histochemistry theoretical and applied]. Moskva: Izdatelstvo inostrannoj literatury; 1962. 960 p. (Russian).
18. Kizyukevich LS, Kuznecov OE, Hulyai IE. Sostojanie tkanevogo gomeostaza poचेchnoj parenhimy cherez 24 chasa ot nachala modelirovanija vnepechenochnogo obturacijnogo holestaza [The condition of the tissue homeostasis of the renal parenchyma 24 hours after the beginning of modeling of extra hepatic obstruction cholestasis]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2010;4:94-97. (Russian).

Поступила: 23.06.2017

Принята к печати: 31.08.2017