

УДК 612.325:[612.3-06:616.36-008.811.6]-092.9

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕЛУДКА КРЫС ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ, 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. Холестаз беременных задерживает у родившегося потомства развитие половых желез, что приводит к снижению его оплодотворяющей способности. Повлияет ли это на развитие органов у полученного от них потомства второго поколения – неизвестно.

Цель исследования. Изучить особенности становления структурных и цитохимических свойств желудка у потомства второго поколения, родившегося от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери.

Материалы и методы. Исследования проведены на 48 крысятах 2, 15, 45 и 90-суточного возраста, родившихся от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери, с применением гистологических, гистохимических и статистических методов.

Результаты. Установлено, что у потомства второго поколения, родившегося от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери, имеет место, особенно в ранние сроки после рождения, задержка развития оболочек желудка, его собственных желез, нарушение структурных и функциональных свойств их экзокриноцитов.

Заключение. Холестаз беременных оказывает негативное воздействие на развитие желудка не только у потомства первого поколения, но и у полученного от них потомства второго поколения.

Ключевые слова: крысы, беременность, холестаз матери, желудок, потомство, первое и второе поколение.

MORPHOFUNCTIONAL INDICES OF THE STOMACH OF THE SECOND GENERATION OFFSPRING OF WHITE RATS, OBTAINED FROM FEMALE RATS, BORN FROM MOTHERS WITH CHOLESTASIS

Ya. R. Matsyuk, E. Ch. Mikhalchuk

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

Background. Maternal cholestasis delays the development of sex glands in the offspring, which leads to a decrease in its fertilizing ability. Whether this affects the development of organs in the second-generation offspring obtained from them is unknown.

Objective. To study the features of the formation of structural and cytochemical properties of the stomach in the second-generation offspring, obtained from female rats, which were born from mothers with cholestasis.

Materials and methods. The researches were carried out on 48 pups aged 2, 15, 45 and 90 days, born from females, who developed under maternal cholestasis. The methods of the study were histological, histochemical and statistical ones.

Results. It has been established that the delay in the development of membranes of the stomach and its proper glands, disturbances in the structural and functional properties of the exocrinocytes occur in the offspring of the second generation, born from female rats, which developed under the conditions of maternal cholestasis. These changes are especially pronounced early after birth.

Conclusion. Cholestasis of pregnancy has a negative effect on the development of the stomach, not only in the offspring of the first generation, but also in the second-generation offspring obtained from them.

Keywords: rats, pregnancy, maternal cholestasis, stomach, first and second generation.

Введение

Холестатическое состояние беременных оказывает неблагоприятное воздействие на родившееся потомство первого поколения – нарушается его физическое развитие, органогенез, в том числе и половых желез [1, 2, 3]. Задерживается формирование их структуры, приводящее к нарушению спермато- и овогенеза [4, 5]. Оплодотворяющая способность этого потомства снижена у самцов до 42,9% [6], а способность самок к зачатию – до 83,3% [7]. Кроме того, у 16,7% самок

этого поколения имело место прерывание беременности. Полученное от этих самок потомство второго поколения отличалось меньшей массой, отставанием в её прибавке, задержкой физического развития. Снижена в ранние сроки постнатального периода и абсолютная масса многих органов [7]. Изменяются ли при этом структурные и цитохимические свойства желудка, играющего первостепенную роль в снабжении растущего организма пластическим и энергетическим материалом, неизвестно. Изучение данного вопроса стало целью нашего исследования.

Цель исследования – изучить особенности становления структурных и цитохимических свойств желудка у потомства второго поколения, родившегося от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери.

Материалы и методы

Исследования проведены на 48 крысятах второго поколения. Опытную группу составили 27 крысят, отобранных из пометов 7 самок первого поколения, развивавшихся в условиях экспериментального подпеченочного обтурационного холестаза на 17-е сутки беременности [8], которых спаривали с обычными самцами. Другие крысята (21), рожденные от спаривания самок с самцами, развивавшимися в обычных условиях вивария, составляли контрольную группу. Экспериментальные самки и самцы опытной и контрольной групп, как и родившиеся от них крысята, находились в идентичных условиях вивария под тщательным наблюдением с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными. На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Для исследования на 2, 15, 45 и 90-е сутки из каждого помета крыс опытной и контрольной групп забирали по 1-2 крысят и после 12-часового голодания подвергали легкому эфирному наркозу. После взвешивания, декапитации и лапаротомии из одних и тех же мест фундального отдела желудка забирали материал. Одну его часть после фиксации в жидкости Карнуа заключали в парафин по принципу «контроль-опыт». Изготовленные на микротоме «Leica PM 2125 RTS» одновременно с материала контрольных и опытных животных парафиновые срезы толщиной 5 мкм после окраски гематоксилином и эозином использовали для гистологических и морфометрических исследований, а срезы толщиной 10 мкм – для определения в экзокриноцитах желудка содержания и локализации гликопротеинов по А. Шабадашу, сиало- и сульфомуцинов, при окраске препаратов альциановым синим, соответственно, при pH 2,5 и 1,0 – по А. Spicer и рибонуклеопротеинов (РНП) – по А. Эйнарсону [9].

Другая часть взятого материала после глубокой заморозки в жидком азоте монтировалась по аналогичному принципу на объектодержатели при $t -150^{\circ}\text{C}$ в криостате «Leica CM 1850». Изготовленные толщиной 10 мкм криостатные срезы одновременно из материала животных опытной и контрольной групп подвергали цитохимической обработке на предмет определения в экзокриноцитах желудка активности дегидрогеназ сукцината (СДГ) по M. Nachlas et al. (1957), лактата (ЛДГ) – по R. Hess et al. (1958), восстановленного НАД (НАД·ДГ) – по M. Nachlas et al.

(1958) в сопровождении бессубстратных контролей [9].

Изучение гистологических и гистохимических препаратов, проведение цитофотометрических исследований осуществляли с использованием микроскопа Axioscop 2 plus [Zeiss, Германия], оснащенного цифровой камерой Leica DFC 320 (Leica Mikrosistems Gmb H., Германия) и программы ImageWarp (Bit Flow, USA). Иллюстративный материал получали с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия) со встроенной видеокамерой Axio Cam MKC 5 Vision Gmb H (Zeiss, Германия) при разных увеличениях объектива. Данные активности ферментов выражали в единицах оптической плотности (ед. оп. пл.), а размеры структур – в микрометрах (мкм). Содержание гликопротеинов, сиало- и сульфомуцинов в экзокриноцитах желудка оценивали путем визуального анализа. Полученный в результате исследований цифровой материал подвергался параметрической статистической обработке с применением пакета программ «Statistica 6.0» для Windows.

Результаты и обсуждение

При изучении гистологических препаратов с последующим морфометрическим и статистическим анализом установлено, что стенка фундального отдела желудка 2-дневных крысят второго поколения, родившегося от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери, тоньше за счет недоразвитости собственной пластинки слизистой, где располагаются собственные железы, а также мышечной оболочки, в частности ее внутреннего циркулярного слоя (табл. 1). Тем не менее, количество желудочных ямочек в слизистой на поле зрения (ув. 200) находилось на нижней границе нормы. Они, как правило, неглубокие, а число образующих их эпителиоцитов уменьшено. Цитоплазма эпителиоцитов слабоокисфильна, у некоторых наблюдались явления микровакуолизации и пикноз ядер. Хроматин ядер крупноглыбчатый и расположен в периферической части карิโอплазмы. Ядрышки не просматривались. Содержание гликопротеинов, сиало- и сульфомуцинов в эпителиоцитах снижено и зачастую выявлялось в виде следов, а в поверхностной слизи не обнаруживалось. Содержание в эпителиоцитах РНП, наоборот, незначительно, но выше такового в контроле. Число же собственных желез в собственной пластинке слизистой было сходно с таковым у контрольных животных, но количество входящих в их состав экзокриноцитов проявляло тенденцию к уменьшению. Заметно меньше среди них было обкладочных клеток (табл. 1). Притом они отличались неодинаковой выраженностью окисфильных свойств цитоплазмы, которая чаще приобретала гомогенную консистенцию.

Таблица 1. – Морфометрические показатели структур стенки и собственных желез желудка крыс второго поколения, родившихся от самок, развивавшихся в условиях холестаза матери

Показатели Контр. Опыт		2-е сутки		15-е сутки		45-е сутки		90-е сутки	
		Контр.	Опыт	Контр.	Опыт	Контр.	Опыт		
Толщина стенки, мкм		268,0±5,1	238,2±3,0*	294,1±3,6	304,1 ±9,6	623,7 ±5,0	575,0 ± 8,0	760,8 ±11,0	642 ± 16,5*
Толщина собственной пластинки, мкм		151,7 ± 3,6	136,7±9,5*	173, ±8,8	144,7 ± 1,4*	356,8 ± 7,2	308,8 ±8,4**	379,2 ± 4,0	380,7 ± 9,3
Число желудочных ямочек (ув. 200)		10,3±0,3	9,8±0,3	11,1±0,2	11,9 ± 0,1	11,6 ± 0,2	11,2 ± 0,2	13,2 ± 0,4	13,4 ± 0,3
Число эпителиоцитов в ямочке		29,5±0,7	20,4±0,3**	11,3±0,3	14,3 ± 0,3*	13,5 ± 0,4	13,1 ± 0,4	13,2 ± 0,3	13,5 ± 0,4
Количество собственных желез (ув. 200)		9,5±0,3	10,0±0,2	16,6±0,3	14,4 ± 0,4**	16,6 ± 0,4	17,4 ± 0,4	17,2 ± 0,3	15,9 ± 0,2**
Количество экзокриноцитов в железе		13,7±0,6	11,9±0,4	30,7±0,8	29,2 ± 1,1	64,2 ± 1,3	50,8 ± 1,5	62,0 ± 2,2	62,2 ± 1,0
	из них: обкладочных	7,2±0,3	3,7±0,2*	10,7±0,4	8,8 ± 0,3*	18,9 ± 0,6	16,2 ± 0,4**	17,4 ± 0,7	16,0 ± 0,5
	главных	4,4±0,3	-	15,2±0,1	10,6 ± 0,4*	33,8 ± 1,0	35,8 ± 0,8	47,4 ± 1,1	47,9 ± 0,4
	добавочных	Не определялись				6,2 ± 0,3	5,5 ± 0,1	4,8 ± 0,2	5,1 ± 0,2
	шеечных	13,2±0,5	12,7±0,6	7,0±0,2	10,1 ± 0,2*	9,7±0,5	6,6±0,3*	6,5± 0,3	6,6 ± 0,2
Количество митотически делящихся форм		3,1± 0,2	0,8±0,1*	1,4±0,6	0,6± 0,6**	0,7 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,25 ± 0,1	0,2 ± 0,06
Мышечная оболочка, мкм:	внутренний циркулярный слой, мкм	77,5±2,3	70,4±1,8*	112,1± 1,6	110,2 ± 3,3	274,0 ± 5,5	215,0 ± 2,0*	247,5 ± 9,3	204,3 ± 4,3*
	Наружный продольный слой	8,0±1,1	11,9 ± 1,1***	18,7±3,3	11,2 ± 1,6*	54,4 ± 0,9	49,9 ± 1,2	54,6 ± 0,8	46,4 ± 4,2*

Примечание: Показатель достоверности: * < 0,001, ** < 0,01, *** < 0,05

У единичных обкладочных клеток, расположенных лишь в области шеек собственных желез, наблюдалась микровакуолизация цитоплазмы (расширение внутриклеточных канальцев). Главные клетки практически не проявляли свойственных им структурных и гистохимических свойств. Еще не дифференцированы и добавочные клетки. Число же шеечных экзокриноцитов увеличено. Они, как в контроле, в этот срок имели небольшие размеры и располагались весьма компактно. Число же митотически делящихся форм клеток резко снижено (табл. 1).

У 15-суточных опытных крыс второго поколения толщина собственной пластинки, где располагаются собственные железы, увеличивается, но продолжает быть тоньше таковой у контрольных крыс аналогичного возраста (табл.1, рис.1). Численность же в ней желудочных ямочек, как и у 2-дневных, остается в пределах нормы. Но они становятся более глубокими, возрастает в них и число поверхностно-ямочных эпителиоцитов. В цитоплазме этих клеток продолжали наблюдаться явления микровакуолизации и пикноз ядер. В апикальном отделе цитоплазмы увеличивалось

содержание гликопротеинов, сиаломуцинов, а в ямочных эпителиоцитах и сульфомуцинов. Но их содержание было меньшим, чем у животных контрольной группы. В поверхностной слизи эти биополимеры практически не обнаруживались. За редким исключением они появлялись в цитоплазме мукоцитов собственных желез. Содержание РНП в поверхностно-ямочных эпителиоцитах оставалось увеличенным, что свидетельствует об их меньшей дифференцированности. Содержание на поле зрения (ув. 200) собственных желез снижено. На нижней границе нормы остается и число входящих в их состав экзокриноцитов. Среди них статистически достоверно уменьшено число обкладочных и главных экзокриноцитов. Среди обкладочных клеток меньше, чем в контроле, микровакуолизованных, т. е. активно функционирующих форм. Они отличались и по выраженности оксифильных свойств цитоплазмы. Будущие главные экзокриноциты располагались в теле железы довольно плотно, выделялись более крупными ядрами с четко определяемыми ядрышками. Однако полярности распределения базофильности в цитоплазме

ме экзокриноцитов, в отличие от контрольных животных, еще не наблюдалось. Среди конгломерата мелких клеток в теле железы появлялись клетки с ядрами, уплощенными у базального полюса. Изредка в их цитоплазме гистохимически обнаруживались следы гликопротеинов. По их локализации и проявлению цитохимических свойств надо полагать, что это предшественники мукоцитов. Число же щечных экзокриноцитов в железе увеличено. В них обнаруживаются мукополисахариды, но в меньшем, чем в контроле, количестве. Реже, чем в контроле, встречались в железах митотически делящиеся формы экзокриноцитов. Продолжает отставать в развитии и мышечная оболочка (табл. 1).

На 45-е сутки у животных контрольной группы толщина стенки фундального отдела желудка резко возрастала, преимущественно за счет увеличения ширины собственного слоя слизистой оболочки. У опытных крыс развитие стенки желудка задерживалось. Проявлялась тенденция и к уменьшению в желудочных ямочках численности поверхностно-ямочных эпителиоцитов. В них продолжало наблюдаться явление микровакуолизации и снижение количества секреторных гранул в апикальном отделе. Содержание же в них гликопротеинов, сиаломуцинов снижено, а в ямочных эпителиоцитах количество сульфомуцинов незначительно увеличено. Количество на поле зрения (ув. 200) собственных желез незначительно возрастало, однако число входящих в их состав экзокриноцитов было меньшим, преимущественно за счет обкладочных, добавочных и щечных (табл. 1). Просветы желез практически не просматривались. Обкладочные клетки отличались полиморфизмом, в их цитоплазме реже чем в контроле обнаруживались явления вакуолизации, а ее оксифильные свойства были снижены. Число главных экзокриноцитов в железе существенно не отличалось от такового в контроле. Они отличались выраженной базофилией и полярностью её распределения. Уменьшено число щечных экзокриноцитов, как и митотически делящихся форм. Отставала в развитии и мышечная оболочка, особенно её внутренний циркулярный слой.

К 90-м суткам постнатального развития толщина стенки желудка у опытных крыс оставалась меньшей чем в контроле, несмотря на то, что ширина её собственного слоя достигала контрольных значений. Не отличалось от уровня нормы и число желудочных ямочек. Но выстилающий их поверхностный эпителий был беден секреторными гранулами и содержанием в них, как в и мукоцитах, гликопротеинов, сиало- и сульфомуцинов. Мало этих биополимеров и в поверхностной слизи (рис. 1). Эпителиоциты, находящиеся на верхушке желудочных валиков, практически лишены секреторных гранул. Их ядра зачастую подвержены пикнозу. Число

собственных желез на поле зрения оставалось достоверно сниженным, как и в предыдущие сроки. Несмотря на это, количество входящих в их состав разных типов экзокриноцитов достигало нормальных значений. Однако их главные экзокриноциты продолжали быть меньшими в размере, но полярное распределение в их цитоплазме РНП, секреторных гранул проявлялось четко. Оставалась недоразвитой, в сравнении с контролем, мышечная оболочка, её внутренний и наружный слой (табл. 1).

Цитохимическими исследованиями с последующей цитофотометрией установлено, что активность СДГ и ЛДГ в клеточных элементах фундального отдела желудка 2-дневных крыс контрольной группы невысокая. Притом активность ЛДГ немного выше СДГ, что наиболее отчетливо проявлялось у обкладочных экзокриноцитов и менее заметно в формирующихся главных и поверхностно-ямочных. Последние выделялись более высоким содержанием РНП. У крыс опытной группы этого возраста активность ферментов в вышеуказанных экзокриноцитах становилась более низкой, а содержание РНП – более отчетливым.

У 15-дневных крыс опытной группы в сравнении с контролем активность СДГ оставалась сниженной в поверхностно-ямочных эпителиоцитах и особенно в обкладочных. Активность ЛДГ, наоборот, возрастала. Продукты реакций становились крупноглыбчатыми. В дифференцирующихся главных экзокриноцитах активность ферментов практически не менялась. Содержание РНП в поверхностно-ямочных эпителиоцитах, главных экзокриноцитах увеличивалось (табл. 2). У 45-дневных крыс опытной группы направленность и степень выраженности изменений активности ферментов и содержания РНП аналогично как у 15-суточных. На 90-е сутки многие из изучаемых показателей существенно не отличались от таковых в контроле.

Таким образом, в результате проведенного исследования и сопоставления полученных данных с имеющимися в литературе [10, 11] установлено неблагоприятное воздействие холестаза у матери на развитие желудка не только у потомства первого поколения, но и второго. Если в первом поколении, развивавшемся непосредственно в условиях холестаза матери, изменения были обусловлены эндогенной интоксикацией увеличенных в крови компонентов желчи [12], особенно желчных кислот [13, 14], то во втором, надо полагать, эти изменения были вызваны измененным под воздействием интоксикации компонентами желчи геномом половых клеток. Доказательством этого является идентичность изменений в желудке крыс второго поколения, полученного от самцов, развивавшихся в условиях холестаза матери [15]. Идентичны изменения и в желудке первого и второго поколений

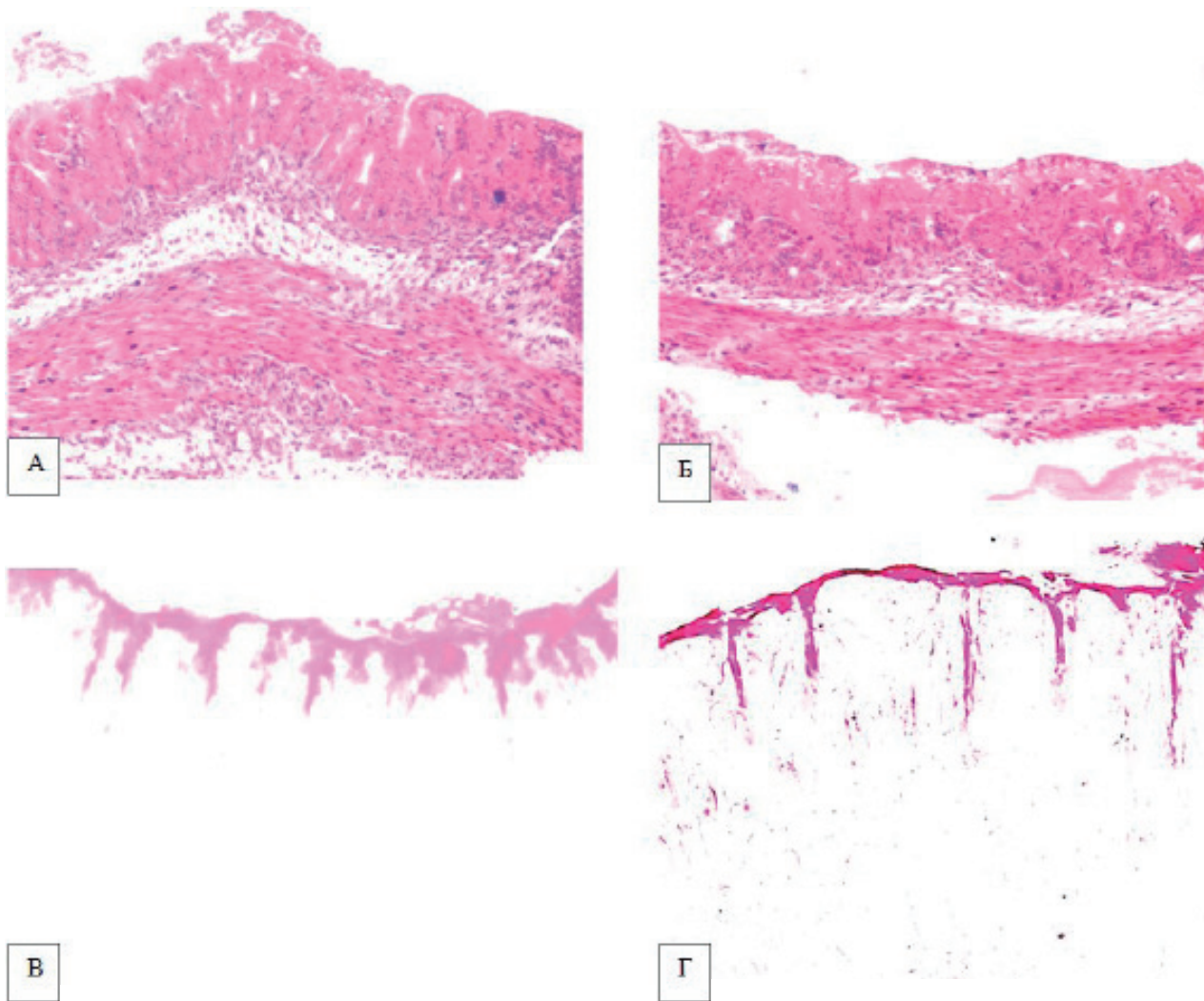


Рисунок 1. – Стенка фундального отдела желудка 15-дневных крыс

А – общий вид стенки желудка крысы контрольной группы.

Б – общий вид стенки желудка опытной крысы, родившейся от самки, развивавшейся в условиях холестаза матери. Окр. гематоксилином и эозином Ув. 100.

В – содержание гликопротеинов в поверхностно-ямочном эпителии и мукоцитах собственных желез желудка крысы контрольной группы.

Г – содержание гликопротеинов в поверхностно-ямочном эпителии и мукоцитах собственных желез желудка опытной крысы. Окр. по А. Шабадашу. Ув. 200

Таблица 2. – Активность дегидрогеназ сукцината, лактата и содержание рибонуклеопротеинов в экзокриноцитах фундального отдела желудка (ед. опт. пл.)

Показатели		15-е сутки		45-е сутки	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
СДГ	Поверхностно-ямочные эпителиоциты	0,37±0,01	0,31±0,01*	0,19±0,01	0,15±0,01*
	Главные клетки	0,29±0,03	0,29±0,01	0,29±0,01	0,27±0,01
	Обкладочные клетки	0,56±0,02	0,47±0,02*	0,51±0,02	0,41±0,02*
ЛДГ	Поверхностно-ямочные эпителиоциты	0,29±0,01	0,31±0,01	0,24±0,01	0,29±0,02**
	Главные клетки	0,31±0,01	0,28±0,01	0,24±0,01	0,25±0,01
	Обкладочные клетки	0,31±0,02	0,50±0,02*	0,35±0,01	0,46±0,02*
РНП	Поверхностно-ямочные эпителиоциты	0,12±0,01*	0,28±0,01	0,21±0,01	0,22±0,01
	Главные клетки	0,33±0,01	0,44±0,02*	0,42±0,02	0,57±0,01*

Примечание: Показатели достоверности: * <0,001; ** <0,01

– задерживаются в развитии стенка желудка, ее оболочки, особенно слизистая, и формирование в ней собственных желез. Однако изменения в желудке крыс второго поколения более выражены лишь в ранние сроки постнатального онтогенеза, а по достижению ими половозрелости, многие из изучаемых показателей в значительной мере нивелируются. Одним из патогенетических механизмов развития этих изменений, на наш взгляд, является угнетение в слизистой пролиферативной активности щеечных экзокриноцитов и их дифференцировка в другие формы секреторных клеток. Уменьшение в экзокриноцитах активности СДГ и увеличение ЛДГ, свидетельствует и о развитии в них энергетического дефицита, приводившего к угнетению внутриклеточных синтетических процессов. Доказательством вышесказанного является уменьшение в комплексе Гольджи эпителиоцитов вновь

синтезированных гранул мукополисахаридов, приводящее к уменьшению этих биополимеров не только в эпителиоцитах слизистой, но и в поверхностной слизи.

Выводы

Экспериментально установлено, что моделируемый на 17-е сутки беременности крыс холестаза оказывает тормозное влияние не только на развитие оболочек желудка, но и на становление структурных и цитохимических свойств экзокриноцитов как у первого, так и у второго поколений крыс. Выраженность изменений в желудке крыс второго поколения, в отличие от первого, наиболее отчетлива лишь в ранние сроки постнатального онтогенеза. По достижении этим потомством половозрелого возраста выраженность многих показателей нивелируется.

References

1. Kizyukevich LS, Matsiuk YaR. Ekhstrapechenochnyj holestaz materj i razvitie organizma potomstva [Extrahepatic cholestasis of the mother and development of the offspring]. *Pediatrija*. 2002;2:75-78. (Russian).
2. Mihkalchuk ECh, Matsiuk YaR. Vlijanie obturacijnogo holestaza materj, 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).
3. Matsiuk YaR, Gudimovich SYa, Kizyukevich LS. Morfofunkcionalnye osobennosti zhenskoi reproduktivnoj sistemy 15-sutochnyh kryjsjat, rodivshijsja 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 Nacyjanal'noj Akad'ejii navuk Belarusi. Seryja medycynskih navuk*. 2008;2:99-104. (Russian).
4. Matsiuk YaR, Baraban SV, Emelyanchik SV. Neblagoprijatnoe vozdejstvie holestaza beremennyh, vyzvannogo v period fetogeneza na morfofunkcional'nye svojstva semennikov rodivshegossja potomstva [Adverse effects of cholestasis of pregnant women, caused during the period of fetogenesis, on the morphofunctional properties of the testes of the born offspring]. *Vesci Nacyjanal'noj Akad'ejii navuk Belarusi. Seryja medycynskih navuk*. 2010;1:11-17. (Russian).
5. Matsiuk YaR, Gudimovich SJa. Morfofunkcionalnye svojstva jaichnikov, jajcevodov, matki 15-sutochnyh kryjsjat, rodivshijsja v uslovijah holestaza materj [Morphofunctional properties of ovaries, oviducts, uterus of 15-day-old rats born in conditions of cholestasis of the mother]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2005;4:46-49. (Russian).
6. Matsiuk YaR, Mihkalchuk ECh. Reprodukativnye svojstva samcov belyh kryjs, razvivavshijsja v uslovijah holestaza materj [Reproductive properties of male white rats developed under conditions of cholestasis of the mother]. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2016;13(2):124-128. (Russian).
7. Mihkalchuk ECh, Matsiuk YaR. Reprodukativnaja sposobnost' samok belyh kryjs, razvivavshijsja v uslovijah holestaza materj i osobennosti razvitija rodivshegossja ot nih potomstva [Reproductive capacity of female rats of white rats developed under conditions of cholestasis of the mother and peculiarities of development of the offspring born from them]. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2017;15(2):31-34. (Russian).
8. Kizyukevich LS. Reaktivnye izmenenija v pochkah pri jeksperimentalnom holestaze [Reactive changes in the kidney in experimental cholestasis]. *Grodno: GrGMU*; 2005. 239 p. (Russian).
9. Pirs Je. Gistohimija teoreticheskaja i prikladnaja [Histochemistry theoretical and applied]. Moskva: Izdatelstvo inostrannoju literatury; 1962. 960 p. (Russian).
10. Matsiuk YaR, Mihkalchuk ECh. Strukturnye i citohimicheskie osobennosti zheludka 2-h dnevnih kryjsjat, rodivshijsja v uslovijah jendogennoj intoksikacii pri holestaze beremennyh [Structural and cytochemical features of the stomach of 2-day-old rat born in conditions of endogenous intoxication with cholestasis of pregnant women]. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2012;6(3):19-26. (Russian).
11. Matsiuk YaR, Mihkalchuk ECh. Strukturnye osobennosti sobstvennyh zhelez zheludka kryjsjat, rodivshijsja ot materej s jeksperimental'nym holestazom, vyzvannym v period fetogeneza [Structural features of the gastric glands of rat stomach, born from mothers with experimental cholestasis, caused during the period of fetogenesis]. *Morfologija*. 2007;131(3):80-81. (Russian).
12. Shapovaljanc SG, Tembulatov MM, Chzhao AV. Diagnosticheskaja cennost' opredelenija urovnja molekul srednej massy v plazme krovi u bolnyh s mehanicheskoj zheltuhoj [Diagnostic value of determining the level of average mass molecules in blood plasma in patients with mechanical jaundice]. *Hirurgija*. 1990;10:66-70. (Russian).
13. Kizyukevich LS, Kuznecov OE, Gul'aj NJe. Sostojanie tkanevogo gomeostaza pochechnoj parenhimy cherez 72 chasa ot nachala modelirovanija vnepechenochnogo obturacijnogo holestaza [The condition of the tissue homeostasis of the renal parenchyma 72 hours after the beginning of the modeling of extrahepatic obturation cholestasis]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2011;1:42-45. (Russian).
14. 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).
15. Matsiuk YaR, Mihkalchuk ECh, Shishko VV. Morfofunkcional'nye osobennosti zheludka 2-i 15-dnevnih kryjsjat, rodivshijsja ot samcov, razvivavshijsja v uslovijah holestaza materj [Morphofunctional features of the stomach of 2- and 15-day-old rats, born from males developing under conditions of cholestasis of the mother]. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. 2017;15(1):43-48. (Russian).