

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 612.351.11:[618.3-06:616.36-008.811.6]-092.9

**МАРКОВЕЦ**  
**Наталья Ивановна**

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ  
ПОТОМСТВА КРЫС ОТ САМОК С ХОЛЕСТАЗОМ,  
ВЫЗВАННЫМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Минск, 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

**Научный руководитель:** **Зиматкин Сергей Михайлович,**  
доктор биологических наук, профессор,  
заведующий кафедрой гистологии, цитологии  
и эмбриологии учреждения образования  
«Гродненский государственный медицинский  
университет»

**Официальные оппоненты:** **Артишевский Александр Александрович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры морфологии человека  
учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет»

**Глушен Сергей Витальевич,**  
кандидат биологических наук, доцент, доцент  
кафедры генетики Белорусского  
государственного университета

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гомельский  
государственный медицинский университет»

Защита состоится 15 апреля 2016 года в 13<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; e-mail: uchsovets@bsmu.by; телефон 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « \_\_ » марта 2016 года.

Учёный секретарь совета  
по защите диссертаций,  
доктор медицинских наук, доцент



Н. А. Трушель

## ВВЕДЕНИЕ

Печень – самая крупная железа в организме человека и животных, ее функции важны и разнообразны. В последние десятилетия в мире происходит существенный рост заболеваний печени и желчевыводящих путей, многие из которых осложняются холестазом [David Q. et al., 2012]. К ним в первую очередь относится желчнокаменная болезнь. В промышленно развитых странах 10-15% взрослого населения страдают этой болезнью [Konikoff F., 2003; David Q. et al., 2012]. Синдром холестаза приводит к прекращению поступления желчи в двенадцатиперстную кишку и накоплению ее компонентов в крови. При этом ухудшается всасывание жиров в кишечнике, витаминов А, D, Е, К, а также кальция; в тканях нарушаются процессы перекисного окисления липидов, изменяется текучесть мембран и активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы [Шерлок Ш., 1999; Marzioni M. et al., 2006; Aube C. et al., 2007].

В организме беременной женщины происходят сложные анатомо-топографические, нейроэндокринные и метаболические сдвиги, приводящие к изменению деятельности всех органов и систем организма. При этом заболевания пищеварительной системы, особенно печени, занимают большой удельный вес [Кулавский Г. А. и др., 2002; Гретько В. С. и др., 2007]. Патогенез внутрипеченочного холестаза беременных пока точно не установлен [Вовк Е. И., 2011]. Предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный в особенности последнему триместру беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и угнетающее – на желчевыделение [Шехтман М. М., 1987; Ozkan S. et al., 2015]. Это приводит к накоплению желчных кислот, билирубина и холестерина в крови женщин. Известно, что холестаз у беременных носит временный характер, серьезной угрозы для матери не представляет и завершается, как правило, выздоровлением после окончания беременности [Петухов В. А. и др., 1998; Ozkan S. et al., 2015]. Однако холестаз беременных может нарушать развитие потомства, вызывать фетальный дистресс-синдром, асфиксию новорожденных [Недогода В. В. и др., 2003; Al Shobaili H. et al., 2010; Favre N. et al., 2010], заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта в раннем детском возрасте [Дахно А. Н., 1990; Ушакова Р. А. и др., 2010].

Исследования, проведенные на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета, впервые выявили нарушения развития многих органов и систем (почки, надпочечники, желудок, тонкая и толстая кишка, сердце) у потомства крыс с экспериментальным холестазом, вызванным во время беременности [Мацюк Я. Р. и др., 2005; Зиматкин С. М. и др., 2008; Мацюк Я. Р. и др., 2014]. Однако изучение морфофункционального состояния такого важного органа, как печень, в должной степени у этих животных не проводилось.

Среди лекарственных препаратов, применяемых при лечении холестаза, предпочтение отдается урсодезоксихолевой кислоте (УДХК) [Тотиков В. З., 2010; Davies M. et al., 1995; Miragoli M., 2011; Joutsiniemi T. et al., 2015]. Полагают, что благодаря своей гидрофильности, УДХК способна защищать от повреждения гидрофобными желчными кислотами желчные протоки и стимулировать экскрецию всех гепатотоксических компонентов, улучшая функциональные показатели печени. Кроме того, УДХК снижает транспорт желчных кислот через плацентарный барьер к плоду, что уменьшает вероятность развития его токсического повреждения [Горшкова З. А., 2005; Joutsiniemi T. et al., 2015]. Основными эффектами УДХК являются цитопротективный и холеретический, обусловленные изменением пула желчных кислот с вытеснением УДХК токсичных первичных желчных кислот (таких как хенодезоксихолевая, дезоксихолевая, литохолевая). Кроме того, УДХК обладает иммуномодулирующим действием: ее применение приводит к снижению экспрессии антигенов HLA I и II классов на гепатоцитах, клетках билиарного эпителия, к снижению продукции провоспалительных цитокинов. УДХК обладает также антиапоптозным и антиоксидантным эффектом [Кузьмин В. Н., 2009]. При этом УДХК ранее не использовалась для коррекции нарушений развития печени у потомства крыс, рожденных от самок с холестазом.

Все вышеизложенное определяет важность и актуальность настоящего исследования.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Исследование выполнялось в рамках научных работ, зарегистрированных в Государственном реестре НИОК(Т)Р «Холестаз беременных, экспериментально вызванный в период фетогенеза, и особенности пре- и постнатального органогенеза у потомства крыс (экспериментальное исследование)» (2010-2012 гг., № гос. регистрации 20100960) и «Протективное действие урсодезоксихолевой кислоты на измененные в условиях подпеченочного холестаза матери структурно-метаболические свойства органов плодов и родившегося потомства (экспериментальное исследование)» (2013-2015 гг., № гос. регистрации 20130883).

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования – установить морфофункциональные особенности печени у потомства крыс, рожденных от самок с холестазом, вызванным во время беременности.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи:

1. Оценить морфофункциональные особенности печени 19-суточных плодов крыс от самок с экспериментальным холестаазом.
2. Выявить структурные и гистохимические изменения в печени потомства крыс, рожденных от самок с холестаазом, вызванным во время беременности, на 2-е, 15-е, 45-е и 90-е сутки после рождения.
3. Выяснить возможности коррекции урсодезоксихолевой кислотой морфофункциональных нарушений печени у потомства крыс, рожденных от самок с холестаазом.

**Объектом исследования** являлась печень плодов и крысят от самок с холестаазом, вызванным во время беременности.

**Предмет исследования** – морфофункциональные изменения печени исследуемых животных.

### **Научная новизна**

Впервые получены новые данные о влиянии экспериментального холестаза беременных самок белой крысы на развитие печени у их потомства: нарушение балочного строения печеночных долек, уменьшение размеров гепатоцитов и нарушение в них активности ряда цитоплазматических ферментов и содержания гликогена, а также ультраструктурные изменения органелл клеток печени.

Установлена возрастная динамика гистологических, гистохимических и ультраструктурных показателей печени у белых крыс, родившихся от самок с экспериментальным холестаазом, которая подтверждает наличие долговременного, разнонаправленного и волнообразного характера деструктивных и адаптационных изменений в клетках печени при данной патологии.

Доказано защитное и корригирующее действие урсодезоксихолевой кислоты, принимаемой самками белой крысы, страдающими холестатическим синдромом, на клетки печени их потомства.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. У потомства крыс, рожденных от самок с экспериментальным холестаазом, вызванным во время беременности, происходят изменения структуры (балочного строения и размеров клеток, ультраструктурные изменения) и метаболизма (активности ферментов и содержания гликогена) в печени.
2. Структурные и гистохимические нарушения в печени потомства крыс, рожденных от самок с холестаазом, носят разнонаправленный, волнообразный и долговременный характер: они появляются у плодов, затем нарастают, достигая максимума на 15-е сутки после рождения, а потом постепенно снижаются, частично сохраняясь, вплоть до 90-х суток постнатального развития.

3. Урсодезоксихолевая кислота, потребляемая самками белой крысы, страдающими холестаазом, во время беременности и лактации вместе с пищей в дозе 50 мг/кг/сут, оказывает защитное действие, предупреждая и корригируя структурные, ультраструктурные и гистохимические нарушения в печени их потомства во все сроки исследования.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Патентно-информационный поиск по изучаемой теме, экспериментальная и методическая части работы выполнены диссертантом лично. Данные, полученные при гистологических, гистохимических, морфометрических, цитофотометрических и электронно-микроскопических исследованиях обрабатывались соискателем самостоятельно. Выбор темы, постановка задач, планирование экспериментов, обсуждение результатов исследования осуществлены совместно с научным руководителем.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, изложены в статьях и тезисах докладов. Структурные и гистохимические изменения в печени 19-суточных плодов, развивавшихся под влиянием холестаза матери, отражены в материалах конференции [16] – вклад соискателя 90%. Влияние холестаза матери на развитие печени двухсуточного потомства изучено совместно с Кравчук Р. И., Зиматкиным С. М. [11, 15] – вклад диссертанта 90%. Изменения в печени 15-суточного потомства, рожденного в условиях холестаза, отражены в работах [3, 14, 17] – вклад диссертанта 90%. Структурные и гистохимические изменения в печени 45-суточного потомства крыс от самок с холестаазом исследованы совместно с Зиматкиным С. М. [2] – вклад соискателя 95%, отражены в материалах конференций [5, 6] – вклад диссертанта 90%, тезисах докладов [12, 13]. Влияние холестаза на развитие печени 90-суточного потомства отражено в материалах конференции [8] – вклад соискателя 90%. Динамика структурных и гистохимических изменений в печени потомства крыс, рожденного в условиях холестаза матери и при коррекции УДХК, исследована под руководством Зиматкина С. М. [4] – вклад соискателя 95%, результаты отражены в материалах конференций [7, 9, 10] – вклад соискателя 95%, тезисах докладов [18] – вклад диссертанта 95%. Данные литературы о холестазе беременных и его последствиях для матери и потомства отражены в обзорной статье [1] – вклад соискателя 95%. Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю, заведующему кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» С. М. Зиматкину за руководство работой, сотрудникам этой кафедры и научно-исследовательской лаборатории ГрГМУ за помощь при выполнении диссертационной работы.

## **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные положения диссертационной работы были представлены в виде докладов на научных семинарах кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ (2012-2014 гг.), ежегодных итоговых научных конференциях «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2011-2014 гг.), научно-практических конференциях студентов и молодых ученых, посвященных памяти Д. А. Маслакова (Гродно, 2012 г.), памяти профессора М. В. Кораблева (Гродно, 2013 г.), научно-практической конференции, посвященной 55-летию ГрГМУ (Гродно, 2013 г.), научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти А. А. Туревского (Гродно, 2014 г.), Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых ученых в медицине» (Гродно, 2014 г.).

Результаты исследований и выводы, сделанные на их основе, внедрены в учебный процесс в ГрГМУ (4 акта внедрения).

## **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ (из них единолично – 8): 4 статьи в рецензируемых журналах, включенных в перечень научных изданий ВАК Республики Беларусь, 7 статей в рецензируемых сборниках научных работ и 7 тезисов докладов. Объем в авторских листах – 3,3.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, глав (обзор литературы, материал и методы исследования, две главы собственных исследований), заключения, библиографического списка (на 21 странице) и приложения. Работа изложена на 119 страницах, включая 17 таблиц (на 13 страницах) и 56 рисунков (на 44 страницах). Библиографический список содержит перечень использованных источников литературы (всего 244 источника, из них 95 зарубежных) и список 18 публикаций соискателя.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Материалом для исследования служили беспородные белые крысы-самки массой  $190 \pm 25$  граммов и их потомство. На проведение эксперимента получено разрешение этического комитета ГрГМУ. Соблюдались все правила гуманного обращения с животными [Каркищенко Н. Н., Грачев С. В., 2010]. Всего в эксперименте использованы 42 взрослые крысы-самки. От них были взяты для исследования 23 плода и 123 крысенок разного возраста (таблица 1).

Таблица 1. – Количественное распределение потомства от самок-крыс

Исследуемый срок	Количество животных в группе		
	Контроль	Холестаза	Холестаза+УДХК
19-суточные плоды	7	8	8
2 сутки	10	12	12
15 сутки	10	12	12
45 сутки	10	10	12
90 сутки	7	8	8

Моделирование холестаза у самок крыс осуществляли путем перевязки общего желчного протока на 17-е сутки беременности. Для этого крыс на 12 часов лишали пищи, под эфирным наркозом фиксировали крысу на операционном столе, удаляли шерсть ножницами в районе надчревя и средней области живота. Поверхность обрабатывали 5% йодной настойкой. По белой линии передней брюшной стенки, начиная от мечевидного отростка, производили разрез кожи длиной 2-2,5 см. Вскрывали переднюю брюшную стенку, делая разрез апоневроза в той же области длиной 1,5-2 см. В рану выводили петлю двенадцатиперстной кишки, в брыжейке находили общий желчный проток и перевязывали его двумя шелковыми лигатурами на 2-5 мм ниже места слияния долевых протоков печени [Кизюкевич Л. С., 2005]. Послойно ушивали рану.

Для изучения возможностей коррекции нарушений, вызванных подпеченочным холестазом, четырнадцати опытным крысам с 17 суток беременности (сразу после перевязки общего желчного протока) и в течение 7 суток после родов ежедневно давали урсодезоксихолиевую кислоту вместе с пищей (рац. предложение № 1620 от 30.08.2012) в дозе 50 мг/кг массы животного. Полное потребление препарата крысами строго контролировали.

Животным контрольной группы производили ложную операцию. То есть выполняли все те же манипуляции, что и у опытных, за исключением перевязки



общего желчного протока. При этом на протяжении всего эксперимента у животных сохранялся физиологический отток желчи.

Первым днем беременности считали день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках. С этого дня и до родов опытные и контрольные самки находились под пристальным наблюдением, как и родившиеся от них крысята. Наличие холестаза у опытных самок при выведении их из эксперимента на 25-30-е сутки после родов подтверждалось макроскопически, гистологически и биохимически (желтизна внутренних органов и серозных оболочек, увеличение размеров печени и ее зеленоватый цвет, закругленный край; дистрофия гепатоцитов, периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация, гиперплазия холангиол с пролиферирующим эпителием в печени; увеличение в крови билирубина, повышение активности аланин- и аспаратаминотрансфераз и др.).

Опытных и контрольных крысят умерщвляли парами эфира параллельно с 9.00 до 11.00, извлекали печень и взвешивали. Один кусочек печени каждого животного фиксировали в жидкости Карнуа, заключали в парафин. Изготовленные парафиновые срезы монтировались на одни предметные стекла по принципу «контроль – холестаз – холестаз+УДХК» и окрашивались гематоксилином и эозином и по методу Шабадаша [Меркулов Г. А., 1969] для определения в клетках печени нейтральных гликопротеинов. Контрольные срезы предварительно обрабатывали раствором амилазы [Пирс Э., 1962]. Данная обработка вызвала исчезновение гликогена из гепатоцитов.

Некоторые кусочки печени после взятия монтировались на полоски маркированной фильтровальной бумаги и замораживались в парах жидкого азота с последующим погружением в него. До начала исследования образцы печени хранились в жидком азоте. Затем их монтировали в криостате фирмы «Leica CM 1850» при  $t -20^{\circ}\text{C}$  на объектодержателе по принципу «контроль – холестаз – холестаз+УДХК». Изготовленные одномоментно из контрольных и опытных кусочков криостатные срезы толщиной 10 мкм подсушивали в течение 1 часа и использовали для определения в гепатоцитах оксидоредуктаз, связанных с циклом Кребса – сукцинатдегидрогеназы (СДГ, сукцинат: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1; по Нахласу и др., 1957); с гликолизом – лактатдегидрогеназы (ЛДГ, L-лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27; по Гесс, Скарпелли, Пирсу, 1958); с транспортом электронов – НАДН-дегидрогеназы (НАДН-ДГ, НАДН: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.6.99.3; по Нахласу, Уокеру и Зелигману, 1958); с пентозофосфатным путем – глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ, D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.49; по Гесс, Скарпелли, Пирсу, 1958); кислой фосфатазы – маркерного фермента лизосом (КФ, фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2; по Гомори, 1950) [Браунштейн А. Е., 1979; Пирс Э., 1962].

Окрашенные срезы промывали в дистиллированной воде (после окраски на выявление активности дегидрогеназ срезы далее фиксировали в течение 30 минут в 10% нейтральном формалине), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в полистирол. После реакции на кислую фосфатазу срезы подсушивали и заключали в глицерин-желатин.

Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и цитофотометрию проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия), а также программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США). Для количественной оценки размеров и формы гепатоцитов на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, на экране монитора компьютерного анализатора изображения с помощью курсора обводили контуры клеток и их ядер и с помощью программы Image Warp (Bit Flow, США) измеряли следующие параметры: максимальный и минимальный диаметры (D), периметр (P), площадь (S), форм-фактор ( $4\pi S/P^2$ , показатель сферичности и неровности контура клетки или ядра) и фактора элонгации (максимальный диаметр/минимальный диаметр – показатель сферичности) перикарионов и ядер гепатоцитов и ядерно-цитоплазматическое отношение. Количественную оценку активности СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ, Г-6-Ф-ДГ и КФ проводили, определяя оптическую плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме гепатоцитов, на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакций. Относительную активность ферментов или содержание вещества выражали в единицах оптической плотности. В каждой экспериментальной группе оценивали 120-150 гепатоцитов, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего статистического анализа. Для предотвращения систематической ошибки измерений получение и анализ данных опытных и контрольных животных проводили параллельно в одинаковых условиях.

Для электронно-микроскопических исследований кусочки печени фиксировали на льду в 1% растворе  $\text{OsO}_4$  на 0,05 М буфере Миллонига (pH 7,2-7,4). Обезвоживание осуществляли этиловыми спиртами возрастающей концентрации, смесями этилового спирта и ацетона, ацетоном. Затем материал проводили через смеси смол (аралдит М + аралдит Н + дибутилфталат + ДМР-30) и ацетона, заключали в заливочную смолу. Срезы изготавливали на ультрамикротоме MT-7000 (RMC, USA). Для стандартизации в полутонких срезах выбирали однотипные участки интермедиальной области печеночных долек, ультратонкие срезы контрастировали 2% раствором уранилацетата [Reynolds E., 1963] и цитратом свинца [Watson M., 1958]. Для этого сеточки со срезами опускали в каплю уранилацетата и выдерживали 20 минут

под темной крышкой при комнатной температуре, затем промывали в 3-х порциях бидистиллированной воды по 5 секунд и контрастировали цитратом свинца в течение 8 минут, промывали в 3-х порциях бидистиллированной воды по 5 секунд. Полученные препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония), фотографировали цифровой камерой Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия). Ультраструктурную морфометрию проводили с помощью программы для обработки изображения iTEM (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия), обводя курсором на мониторе компьютера митохондрии и лизосомы и оценивая их количество, индивидуальную, относительную площадь в цитоплазме, периметр и форму; определяли количество связанных рибосом на 100 мкм эндоплазматической сети и высчитывали концентрацию внутренних мембран митохондрий (КВММ) на постоянной площади одного снимка по формуле:

$$\text{КВММ}=(P+2\alpha)\times n,$$

где P – средний периметр митохондрии;

$\alpha$  – средняя длина крист в одной митохондрии;

n – количество митохондрий на единицу площади снимка.

Для подсчета отбирались и оценивались непересеченные снимки, содержащие не менее 60 зон, при увеличении микроскопа 60000.

В результате морфометрических исследований были получены количественные непрерывные данные. Их обрабатывали методами непараметрической статистики с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows, (StatSoft, Inc., США, серийный номер 31415926535897). В описательной статистике для каждого показателя определяли значение медианы и интерквартильного диапазона. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test). Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У самок-крыс с экспериментальным холестазом происходит удлинение сроков беременности на 1-2 дня по сравнению с контрольными. Крысята в группе «Холестаз» рождаются слабыми и менее жизнеспособными. Отмечается запаздывание признаков общего развития животных: отлипание ушных раковин, открытие ушных проходов, появление шерстного покрова, прозревание и реализация позы стояния. При заборе материала у них, как и у их матерей с холестазом, отмечается желтизна внутренних органов, в частности, печени и серозных оболочек.

Масса тела 19-суточных плодов от матерей с холестазом на 14%, на 2-е сутки постнатального развития – на 17%, на 15-е сутки – на 15,2% ( $p < 0,05$ ) меньше, чем в группе «Контроль». На 45-е и 90-е сутки после рождения масса тела крысят в группе «Холестаз» существенно не отличается от контроля. У потомства крыс, рожденных от самок с холестазом, через 2-е и 15 суток после рождения масса печени существенно не отличается от контроля. Однако на 45-е и 90-е сутки после рождения у потомства крыс, рожденных от самок с холестазом, она становится значительно меньше, чем в контроле (соответственно, на 7% и 27%) ( $p < 0,05$ ). При применении урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) такие показатели, как масса тела крысят и масса печени, близки к контрольным значениям.

У 19-суточных плодов крыс от самок с холестазом микроскопическое строение печени заметно не отличается от контроля. На 2-е сутки после рождения у потомства крыс от самок с холестазом выявляется некоторое расширение и кровенаполнение портальных сосудов и синусоидных капилляров. Отмечается меньшее количество очагов кроветворения, что, вероятно, связано с удлинением сроков беременности у крыс с холестазом. На 15-е сутки постнатального развития у них наблюдается относительное нарушение организации паренхимы органа: гепатоциты располагаются беспорядочно даже в центре долек, где в норме балочная структура прослеживается наиболее четко. Установлено незначительное расширение и кровенаполнение как портальных сосудов, так и синусоидных капилляров. На 45-е сутки после рождения у потомства животных от самок с холестазом отмечается незначительное расширение синусоидных капилляров и желчных канальцев. К 90-м суткам постнатального развития строение печени в опытных группах не отличается от такового в контроле. У потомства животных от самок с холестазом, получавших УДХК (группа «Холестаз+УДХК»), гистологические нарушения в печени выражены незначительно.

Морфометрическое исследование показало, что у 15-суточных крысят, рожденных от самок с холестазом, в центральной части классической печеночной дольки происходит уменьшение максимального диаметра гепатоцитов на 5% ( $p < 0,05$ ), а площади на 8% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. В периферической части классической печеночной дольки отмечается уменьшение максимального диаметра гепатоцитов на 4% ( $p < 0,05$ ), площади – на 5,4% ( $p < 0,05$ ). На 45-е сутки после рождения у животных, рожденных от самок с холестазом, в центральной зоне классической печеночной дольки отмечается уменьшение размеров гепатоцитов (минимального – на 18,6% ( $p < 0,05$ ) и максимального – на 6,8% ( $p < 0,05$ )) диаметров, площади и периметра на 8,4% ( $p < 0,01$ ) и 10,9% ( $p < 0,05$ ), соответственно), а на периферии долек уменьшается площадь ядер гепатоцитов

на 26,6% ( $p < 0,01$ ). Соответственно, там увеличивается ядерно-цитоплазматическое соотношение гепатоцитов (с 1:5 до 1:4) ( $p < 0,05$ ). На 90-е сутки постнатального развития размеры и форма клеток и их ядер у потомства крыс от самок с холестазом не отличаются от таковых у контрольных животных. У потомства крыс от самок с холестазом, получавших УДХК, размеры цитоплазмы и ядер гепатоцитов во все сроки исследования не отличаются от контроля.

При проведении гистохимического исследования было установлено, что содержание гликогена в печени 19-суточных плодов крыс от самок с холестазом не отличается от аналогичного показателя в контроле, он распределен равномерно во всей паренхиме печени, за исключением очагов кроветворения. На 2-е сутки после рождения содержание гликогена в печени имеет тенденцию к повышению, а на 15-е и 45-е сутки меньше, чем в контроле (на 21,3% и 23%, соответственно ( $p < 0,05$ )). На 90-е сутки постнатального онтогенеза количество гликогена и расположение его в печеночной дольке существенно не отличается от контроля. В группе «Холестаз+УДХК» содержание гликогена в печени во все сроки исследования не отличается от контроля.

У 19-суточных плодов маркерный фермент митохондрий СДГ показал крайне слабую активность в гепатоцитах у животных всех исследуемых групп. В гепатоцитах двухсуточных крысят от самок с холестазом его активность на 42,6% ниже ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе, а у 15-суточных крысят не отличается от аналогичного показателя в группе контроля. На 45-е сутки после рождения у животных, рожденных от самок с холестазом, на периферии печеночной дольки активность СДГ вновь становится ниже, чем в контроле (на 42,5%) ( $p < 0,05$ ). При применении УДХК активность данного фермента во все сроки исследования не отличается от такового в группе контроля.

У 19-суточных плодов крыс от самок с холестазом активность другого маркерного фермента митохондрий, связанного с транспортом электронов, НАДН-дегидрогеназы, имеет тенденцию к повышению по сравнению с контролем; у двухсуточных крысят она выше на 40% ( $p < 0,05$ ). На 15-е сутки постнатального развития активность НАДН-ДГ в группе «Холестаз», напротив, снижается на 40% ( $p < 0,05$ ), а у 90-суточных животных вновь возрастает (на 29,3%) ( $p < 0,01$ ). Под влиянием УДХК активность фермента во все сроки исследования не отличается от контроля.

Другой фермент, отвечающий за энергетический баланс клетки и являющийся маркером анаэробного гликолиза – ЛДГ, – показал слабую активность в контрольной группе 19-суточных плодов и умеренную – в группе «Холестаз». На 15-е сутки после рождения у потомства крыс от самок с холестазом активность ЛДГ выше контроля на 32% ( $p < 0,05$ ), а у 45-суточных

крысят в группе «Холестааз» активность ЛДГ, напротив, снижена на 31% ( $p < 0,01$ ). При применении УДХК активность ЛДГ во все сроки исследования не отличается от контроля. Повышение активности ЛДГ и снижение активности СДГ свидетельствует о том, что энергопотребность клеток обеспечивается в большей степени анаэробным, чем аэробным путем окисления, что наблюдается на 2-е и 15-е сутки постнатального развития.

Активность маркерного фермента лизосом КФ на 2-е сутки после рождения в гепатоцитах потомства крыс, рожденных от самок с холестаазом, не отличается от аналогичного показателя в группе контроля. На 15-е сутки постнатального онтогенеза активность КФ выше, чем в контроле, на 24% ( $p < 0,01$ ), что можно рассматривать как проявление усиленной аутофагии, направленной на удаление поврежденных мембран и органелл гепатоцитов. В группе «Холестааз+УДХК» активность КФ в этот срок сохраняется на уровне группы «Холестааз».

Результаты электронно-микроскопического исследования показали, что у крысят, родившихся от матерей с холестаазом, на 2-е сутки постнатального развития в печени имеется тенденция к увеличению количества «темных» и «промежуточных» гепатоцитов. В их ядрах отмечается перемещение ядрышек на периферию, ближе к ядерной оболочке. В цитоплазме гепатоцитов гранулярная эндоплазматическая сеть более выражена, особенно в «промежуточных» клетках. Уменьшается количество липидных включений. Наблюдается полиморфизм митохондрий, очевидна тенденция к увеличению их средней площади, повышается число очень крупных митохондрий (мегамитохондрий), однако уменьшается количество делящихся их форм на 21% ( $p < 0,05$ ). Относительная площадь митохондрий увеличивается по отношению к контрольной группе на 20,4% ( $p < 0,05$ ). В просвете расширенных желчных канальцев определяются элементы желчи.

На 15-е сутки постнатального развития у потомства крыс от самок с холестаазом также имеется тенденция к повышению количества «промежуточных» и «темных» клеток. В них имеется большее количество митохондрий, их полиморфизм и участки гиперплазии, увеличивается концентрация внутренних мембран митохондрий, митохондриальный матрикс уплотнен. Увеличивается количество лизосом на 24,5% ( $p < 0,05$ ).

На 45-е сутки постнатального развития у потомства крыс от самок с холестаазом сохраняется полиморфизм митохондрий, их гиперплазия. Наблюдается некоторая редукция и фрагментация крист, уплотненный митохондриальный матрикс. Встречаются гантелеобразные формы митохондрий и мегамитохондрии, однако количество делящихся митохондрий не превышает контрольных показателей. Как и в контрольной группе, отмечается гетерогенность гепатоцитов по плотности цитоплазмы матрикса,

количеству клеточных структур и включений. При этом преобладают «светлые» и «промежуточные» формы гепатоцитов. В расширенных желчных капиллярах выявлена редукция микроворсинок. Содержание «гликогеновых полей» имеет тенденцию к уменьшению.

В гепатоцитах двухсуточных крысят, матери которых с 17-го дня беременности и в раннем послеродовом периоде принимали препарат УДХК, имеется тенденция к повышению количества обширных «гликогеновых полей». Как и в контроле, «светлые» клетки преобладают над «темными» и «промежуточными», в них повышается число лизосом. В «темных» и «промежуточных» клетках возрастает общее количество митохондрий, а также делящихся и крупных их форм (на 58% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой «Холестаза»). Происходит увеличение средней площади (на 29,7% ( $p < 0,05$ )) и периметра. Уменьшается фактор элонгации на 7,8% ( $p < 0,05$ ). На 15-е сутки после рождения также чаще встречаются гипертрофированные митохондрии с хорошо развитыми кристами: концентрация внутренних мембран митохондрий больше, чем в группах «Контроль» и «Холестаза», на 13,6% ( $p < 0,05$ ) и на 3,5%, соответственно. Делящихся митохондрий на 30% больше ( $p < 0,05$ ), чем в группах «Контроль» и «Холестаза». В цитоплазме гепатоцитов 45-суточных животных отмечается полиморфизм митохондрий, их гиперплазия. Чаще, чем у потомства животных с холестазом без лечения, встречаются гантелеобразные формы митохондрий и мегамитохондрии. Количество делящихся митохондрий на 23% выше ( $p < 0,05$ ), чем в группах «Контроль» и «Холестаза».

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Структурные и гистохимические изменения в печени потомства крыс, рожденных от самок с холестазом, вызванным во время беременности, носят долговременный, разнонаправленный (по разным показателям) и волнообразный характер: они появляются у плодов, нарастают, достигая максимума на 15-е сутки после рождения, а затем постепенно снижаются, частично сохраняясь, вплоть до 90-х суток постнатального развития. Потомство животных от самок с холестазом, вызванным во время беременности, рождается на 1-2 дня позже, чем в контрольной группе. У двухсуточных опытных крысят масса на 7% меньше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле. В печени наблюдается меньшее число очагов кроветворения, в гепатоцитах активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) на 42,6% ниже ( $p < 0,05$ ), активность же дегидрогеназы НАДН на 40% выше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле. Имеется тенденция к увеличению «темных» и «промежуточных» гепатоцитов, в которых

более выражена гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС). Количество делящихся митохондрий в них на 21% меньше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле. Все это свидетельствует о ранних последствиях холестаза матери на развитие печени у потомства [1, 4, 11, 15, 16, 18].

2. Масса тела 15-суточных крысят, рожденных в условиях холестаза матери, на 15,2% меньше ( $p < 0,05$ ), чем в контроле. Отмечается некоторое уменьшение размеров гепатоцитов: в центральной части классической печеночной долики происходит уменьшение максимального диаметра гепатоцитов на 5% ( $p < 0,05$ ), а площади на 8% ( $p < 0,05$ ). В периферической части классической печеночной долики отмечается уменьшение максимального диаметра гепатоцитов на 4% ( $p < 0,05$ ), а площади на 5,4% ( $p < 0,05$ ). Количество гликогена в печени меньше, чем в контроле, на 21,3% ( $p < 0,05$ ), активность НАДН-ДГ ниже на 40% ( $p < 0,05$ ), активность же ЛДГ и кислой фосфатазы (КФ) выше, чем в контроле на 32% ( $p < 0,05$ ) и 24% ( $p < 0,01$ ), соответственно. Сохраняется тенденция к увеличению количества «промежуточных» и «темных» гепатоцитов, в которых наблюдаются вакуолизация ядер, увеличенное число и полиморфизм митохондрий, участки их гиперплазии. Уменьшается количество крист в митохондриях, однако их длина на единицу площади митохондрии не изменяется, концентрация внутренних мембран митохондрий меньше на 9,2%, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). ГрЭС менее развита, уменьшается количество связанных рибосом на единицу площади цистерн эндоплазматической сети на 14% ( $p < 0,05$ ). Количество лизосом увеличивается на 25% ( $p < 0,05$ ). Все это свидетельствует о значительном влиянии холестаза матери на развивающуюся печень потомства [3, 4, 9, 10, 14, 16, 17, 18].

3. В отдаленные сроки исследования структурные и гистохимические нарушения в печени частично сохраняются. Масса 45-суточных крысят, рожденных от самок с холестазом, не отличается от контроля, а масса печени меньше на 7% ( $p < 0,05$ ). Отмечается незначительное расширение синусоидных капилляров и желчных канальцев печени. Масса печени 90-суточного потомства, рожденного от крыс с холестазом, на 13,5% меньше ( $p < 0,05$ ). При этом гистологическое строение печени не отличается от контроля. В центральной части классической печеночной долики 45-суточных крысят, рожденных от самок с холестазом, отмечается уменьшение размеров гепатоцитов: минимального – на 18,6% ( $p < 0,05$ ) и максимального – на 6,8% ( $p < 0,05$ ) диаметров, площади и периметра – на 8,4% ( $p < 0,01$ ) и 10,9% ( $p < 0,05$ ), соответственно. В периферической части печеночной долики площадь ядер меньше на 27% ( $p < 0,01$ ), чем в контроле. Соответственно, увеличивается ядерно-цитоплазматическое соотношение (с 1:5 до 1:4) ( $p < 0,05$ ). В гепатоцитах 45-суточных крысят, развивающихся в условиях холестаза матери, содержание гликогена уменьшается на 23% ( $p < 0,05$ ), активности СДГ и



ЛДГ в гепатоцитах снижаются (на 42,6% и 30,9%, соответственно) ( $p < 0,05$ ). На 90-е сутки постнатального развития у крысят, родившихся от самок с холестазом, активность изучаемых ферментов не отличается от таковой в контроле, за исключением НАДН-ДГ, активность которой в гепатоцитах повышена на 29,3% ( $p < 0,01$ ). Все эти результаты свидетельствуют о долгосрочном повреждающем действии холестаза матери на печень потомства [2, 4-10, 12, 13, 18].

4. Масса тела двухсуточных крысят, матери которых с экспериментальным холестазом получали УДХК в последние сроки беременности и при лактации, выше, чем у животных от самок с холестазом, на 19,3% ( $p < 0,05$ ) и не отличается от контроля. Масса печени 15-суточных крысят несколько больше по сравнению с группами «Контроль» и «Холестаз» (на 8% и 9%, соответственно) ( $p < 0,05$ ). Масса тела и печени 45- и 90-суточных крысят не отличается от контроля. У двухсуточных крысят, матери которых принимали УДХК, «светлые» гепатоциты преобладают над «темными» и «промежуточными», в них превалирует количество лизосом, отмечается значительное количество обширных «гликогеновых полей», возрастают размеры и относительная площадь митохондрий на 29% и 24,5%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Число делящихся митохондрий на 58% ( $p < 0,05$ ) больше, чем в группе «Холестаз». На 15-е сутки постнатального развития размеры гепатоцитов не отличаются от таковых в контроле. Гликоген в пределах печеночной дольки располагается равномерно, его содержание в гепатоцитах возрастает на 25% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем в группе «Холестаз». Активность ЛДГ приближается к контролю, активность НАДН-ДГ остается пониженной на 35,8% ( $p < 0,05$ ), а КФ – повышенной на 18,9% ( $p < 0,01$ ). Численная плотность связанных рибосом находится на уровне контроля, количество лизосом остается повышенным на 16,6% ( $p < 0,05$ ). На 30% возрастает количество делящихся митохондрий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с крысятами от матерей с холестазом. У 45-суточных крысят размеры гепатоцитов, содержание гликогена и активность всех изученных ферментов не отличается от контроля и выше, чем в группе «Холестаз», отмечается полиморфизм митохондрий, их гиперплазия, встречаются гантелеобразные формы митохондрий и мегамитохондрии. Количество делящихся митохондрий выше уровня контроля на 23% ( $p < 0,05$ ). У 90-суточного потомства активность НАДН-ДГ не отличается от контроля. Таким образом, урсодезоксихолевая кислота оказывает защитное действие, предупреждая и корригируя структурные и метаболические нарушения в печени потомства крыс, рожденных от самок с холестазом, во все сроки исследования [3, 11, 15, 16, 17].

**Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Полученные в ходе исследования результаты дополняют данные о влиянии холестаза матери на организм потомства и могут быть использованы для расширения фундаментальных знаний студентов вузов медико-биологического профиля о последствиях нарушения энтерогепатической циркуляции желчи у беременных.

2. Полученные научно обоснованные данные могут быть также использованы для научной работы при дальнейшем изучении печени потомства крыс в пре- и постнатальном периодах развития с целью более детального изучения влияния холестаза матери на потомство.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Дудук (Марковец), Н. И. Холестаз беременных и его последствия для матери и потомства / Н. И. Дудук (Марковец), С. М. Зиматкин // Журнал ГрГМУ. – 2011. – № 1. – С. 3–6.
2. Дудук (Марковец), Н. И. Структурные и гистохимические изменения в печени 45-суточного потомства крыс с экспериментальным холестазом / Н. И. Дудук (Марковец), С. М. Зиматкин // Новости медико-биологических наук. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 49–53.
3. Дудук (Марковец), Н. И. Коррекция морфофункциональных изменений печени потомства крыс с экспериментальным холестазом / Н. И. Дудук (Марковец), Р. И. Кравчук, С. М. Зиматкин // Весці НАН Беларусі, серыя медыцынскіх навук. – 2014. – № 3. – С. 80–85.
4. Дудук (Марковец), Н. И. Динамика морфофункциональных изменений в печени потомства крыс с экспериментальным холестазом / Н. И. Дудук (Марковец), С. М. Зиматкин // Журнал ГрГМУ. – 2014. – № 4. – С. 80–83.

### Материалы конференций

5. Дудук (Марковец), Н. И. Структурные и гистохимические изменения в печени 45-суточного потомства крыс, родившегося от матерей с экспериментальным холестазом / Н. И. Дудук (Марковец), О. В. Барабан // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научной конференции, Гродно, 15-16 декабря 2011 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: М. Н. Курбат (гл. ред). – Гродно, 2011. – С. 405–408.
6. Мацюк, Я. Р. Структурно-цитохимические свойства органов плодов и потомства развивавшихся в условиях холестаза беременных / Я. Р. Мацюк, Е. Ч. Михальчук, Л. А. Можейко, О. В. Барабан, Ю. Н. Чернышевич, О. А. Карнюшко, Н. И. Дудук (Марковец), Е. А. Шелесная, С. М. Зиматкин // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научной конференции, Гродно, 15-16 декабря 2011 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: М. Н. Курбат (гл. ред). – Гродно, 2011. – С. 421–423.
7. Дудук (Марковец), Н. И. Сравнительная характеристика структурно-функциональных изменений печени 45-ти и 90-суточного потомства самок крыс с экспериментальным подпеченочным холестазом / Н. И. Дудук (Марковец) // Актуальные проблемы медицины. В 2-х частях. Часть I: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 22 января 2013 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (гл. ред.). – Гродно, 2013. – Ч. I. – С. 249–251.

8. Мацюк, Я. Р. Холестаз беременных и органогенез потомства (экспериментальное исследование) / Я. Р. Мацюк, Е. Ч. Михальчук, Л. А. Можейко, О. В. Барабан, Ю. Н. Чернышевич, В. Б. Кузнецова, Н. И. Дудук (Марковец), Е. А. Шелесная, С. М. Зиматкин // Актуальные проблемы медицины. В 2-х частях. Часть II: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 22 января 2013 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (гл. ред.). – Гродно, 2013. – Ч. II. – С. 61–64.

9. Дудук (Марковец), Н. И. Структурные и функциональные изменения в печени потомства белых крыс под влиянием экспериментального обтурационного холестаза матери / Н. И. Дудук (Марковец), С. М. Зиматкин // Актуальные вопросы гепатологии: эксперим. гепатология, терапевт. гепатология, хирург. гепатологии : материалы 10-го Межд. симпозиума гепатологов Беларуси, Гродно, 26-27 сент. 2013 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]; под ред. В. М. Цыркунова. – Гродно, 2013. – С. 35–38.

10. Дудук (Марковец), Н. И. Морфофункциональная характеристика печени потомства крыс, рожденного в условиях экспериментального обтурационного холестаза матери / Н. И. Дудук (Марковец) // Актуальные проблемы медицины : материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, 3-4 октября 2013 г.: в 2-х ч. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (гл. ред.). – Гродно, 2013. – Ч. I. – С. 211–214.

11. Дудук (Марковец), Н. И. Влияние холестаза матери на печень двухсуточных крысят и коррекция патологии урсодезоксихолевой кислотой / Н. И. Дудук (Марковец) // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Кулага. – Минск : ГУ РНМБ, 2014. – Вып. 4. – С. 80–83.

#### **Тезисы докладов**

12. Дудук (Марковец), Н. И. Структурные и гистохимические особенности печени 45-суточного потомства крыс с холестазом, вызванным на 17 сутки беременности / Н. И. Дудук (Марковец) // Актуальные вопросы гепатологии: эксперим. гепатология, терапевт. гепатология, хирург. гепатология : материалы 9-го Межд. симпозиума гепатологов Беларуси, Гродно, 29-30 сент. 2011 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]; под ред. В. М. Цыркунова. – Гродно, 2011. – С. 60–61.

13. Дудук (Марковец), Н. И. Влияние экспериментального подпеченочного холестаза беременных самок-крыс на морфофункциональное

становление печени 45-суточного потомства / Н. И. Дудук (Марковец) // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Д. А. Маслакова, Гродно, 19-20 апреля 2012 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. В. Воробьев, В. В. Зинчук [и др]. – Гродно, 2012. – С. 150–151.

14. Дудук (Марковец), Н. И. Изменения в печени 15-суточного потомства белых крыс под влиянием экспериментального обтурационного холестаза матери / Н. И. Дудук (Марковец) // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. В. Кораблева, Гродно, 18-19 апреля 2013 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. В. Воробьев, В. В. Зинчук [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 142.

15. Дудук (Марковец), Н. И. Морфофункциональные изменения в печени потомства под влиянием экспериментального холестаза матери и коррекция патологии «Урсофальком» / Н. И. Дудук (Марковец), Р. И. Кравчук, С. М. Зиматкин // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 23 января 2014 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (гл. ред.). – Гродно, 2014. – С. 86–87.

16. Мацюк, Я. Р. Протективное действие урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на измененные при холестазе матери структурные свойства органов потомства крыс / Я. Р. Мацюк, Е. Ч. Михальчук, Н. И. Дудук (Марковец), Ю. Н. Чернышевич, Л. А. Можейко, О. В. Барабан, О. А. Карнюшко, В. Б. Кузнецова, Е. А. Шелесная, Р. Е. Лис, С. М. Зиматкин // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 23 января 2014 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (гл. ред.). – Гродно, 2014. – С. 159–160.

17. Дудук (Марковец), Н. И. Морфофункциональные нарушения печени потомства крыс с холестазом, вызванным во время беременности, и их коррекция «Урсофальком» / Н. И. Дудук (Марковец) // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, Гродно, 17-18 апреля 2014 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. В. Воробьев, В. В. Зинчук [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 153–154.

18. Марковец (Дудук), Н. И. Динамика структурных и гистохимических изменений в печени потомства крыс с экспериментальным холестазом / Н. И. Марковец // Материалы конференции молодых ученых «Современные достижения молодых ученых в медицине», Гродно, 20 ноября 2014 г. / Гродн. госуд. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. В. Воробьев, С. Б. Вольф [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 124–127.

## РЭЗІЮМЭ

Маркавец Наталля Іванаўна

**Марфалагічныя асаблівасці печані патомства пацукоў ад самак з халестазам, выкліканым падчас цяжарнасці**

**Ключавыя словы:** печань, патомства, халестаз, урсадэзаксіхалевае кіслата, гісталагія, гістахімія, ультраструктура, морфаметрыя.

**Аб'ект даследавання:** печань пладоў і пацучанят ад самак з халестазам, выкліканым падчас цяжарнасці.

**Мэта даследавання:** высветліць морфафункцыянальныя асаблівасці печані ў патомства пацукоў, народжаных ад самак з халестазам, выкліканым падчас цяжарнасці.

**Метады даследавання:** гісталагічны, гістахімічны, цытафотаметрычны, морфаметрычны, электронна-мікраскапічны і статыстычны. **Апаратура:** крыястат Leica CM 1850 (Leica Microsystems GmbH, Германія), мікратом Leica RM 2125 RTS (Leica Microsystems GmbH, Германія), светлавы мікраскоп Axioskop 2 plus (Zeiss, Германія), лічбавыя відэакамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германія), Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германія), ультрамікратом MT-7000 (RMC, ЗША), электронны мікраскоп JEM-1011 (JEOL, Японія).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Упершыню ўстаноўлены ўплыў падпячоначнага халестазу маці, выкліканага ў самак-пацукоў падчас цяжарнасці, на морфафункцыянальны стан печані патомства, якое развіваецца. Гэтыя зменыносяць рознанакіраваны, хвалепадобны і доўгатэрміновы характар. Даказана магчымасць карэкцыі выяўленых парушэнняў у печані нашчадства пры дапамозе урсадэзаксіхалевай кіслаты.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні.** Атрыманыя даныя могуць быць выкарыстаны пры правядзенні далейшых навуковых даследаванняў печані ў патомства пацукоў у пры- і постнатальным перыядах развіцця з мэтай больш дэталёвага вывучэння ўплыву халестазу маці на патомства, а таксама для пашырэння фундаментальных ведаў студэнтаў вышэйшых навучальных устаноў медыка-біялагічнага профілю пра наступствы парушэння энтэрагепатычнай цыркуляцыі жоўці ў цяжарных.

**Галіна ўжывання:** гісталагія, цыталагія, клеткавая біялогія, эксперыментальная біялогія, гепаталагія, акушэрства і гінекалогія, педыятрыя.

**РЕЗЮМЕ****Марковец Наталья Ивановна****Морфологические особенности печени потомства крыс от самок с холестазом, вызванным во время беременности**

**Ключевые слова:** печень, потомство, холестаз, урсодезоксихолевая кислота, гистология, гистохимия, ультраструктура, морфометрия.

**Объект исследования:** печень плодов и крысят от самок с холестазом, вызванным во время беременности.

**Цель исследования:** установить морфофункциональные особенности печени у потомства крыс, рожденных от самок с холестазом, вызванным во время беременности.

**Методы исследования:** гистологический, гистохимический, цитофотометрический, морфометрический, электронно-микроскопический и статистический. **Аппаратура:** криостат Leica CM 1850 (Leica Microsystems GmbH, Германия), микротом Leica RM 2125 RTS (Leica Microsystems GmbH, Германия), световой микроскоп Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровые видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия), Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия), ультрамикротом MT-7000 (RMC, США), электронный микроскоп JEM-1011 (JEOL, Япония).

**Полученные результаты и их научная новизна.** Впервые установлено влияние подпеченочного холестаза матери, вызванного у самок-крыс во время беременности, на морфофункциональное состояние печени развивающегося потомства. Эти изменения носят разнонаправленный, волнообразный и долговременный характер. Доказана возможность коррекции выявленных нарушений в печени потомства при помощи урсодезоксихолевой кислоты.

**Рекомендации по использованию.** Полученные данные могут быть использованы при проведении дальнейших научных исследований печени у потомства крыс в пре- и постнатальном периодах развития с целью более детального изучения влияния холестаза матери на потомство, а также для расширения фундаментальных знаний студентов вузов медико-биологического профиля о последствиях нарушения энтерогепатической циркуляции желчи у беременных.

**Область применения:** гистология, цитология, клеточная биология, экспериментальная биология, гепатология, акушерство и гинекология, педиатрия.

## SUMMARY

**Markovets Natalya Ivanovna**

### **Morphological liver characteristics of the offspring of rats with induced cholestasis during pregnancy**

**Key words:** liver, offspring, cholestasis, ursodeoxycholic acid, histology, histochemistry, ultrastructure, morphometry.

**Subject of research:** fetal liver and liver of infant rats born from females with cholestasis induced during pregnancy.

**Aim of research:** to establish morphological and functional features of the liver in the offspring of rats born from females with cholestasis induced during pregnancy.

**Methods of research:** histological, histochemical, cytophotometry, morphometry, electron microscopy and statistical methods. **Equipment:** cryostat Leica CM 1850 (Leica Microsystems GmbH, Germany), microtome Leica RM 2125 RTS (Leica Microsystems GmbH, Germany), light microscope Axioskop 2 plus (Zeiss, Germany), digital video cameras Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Germany), Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Germany), ultramicrotome MT-7000 (RMC, USA), electron microscope JEM-1011 (JEOL, Japan).

**Obtained results and their novelty.** For the first time the influence of maternal subhepatic cholestasis induced in pregnant female rats on the morphological and functional condition of the liver of the developing offspring was established. These changes are of multidirectional, undulating and long-term nature. The possibility of disturbances correction in the offspring liver using ursodeoxycholic acid has been substantiated.

**Recommendations on use.** The data obtained can be used in further research of the liver of the rats offspring in the pre- and postnatal periods of development for more detailed study of the effect of cholestasis on the offspring of mothers as well as for the expansion of university students' knowledge of basic medical and biological consequences of a breach of the enterohepatic circulation of bile in pregnant women.

**Area of application:** histology, cytology, cell biology, experimental biology, hepatology, obstetrics and gynecology, pediatrics.





Научное издание

**Марковец Наталья Ивановна**

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ  
ПОТОМСТВА КРЫС ОТ САМОК С ХОЛЕСТАЗОМ,  
ВЫЗВАННЫМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук**

по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Подписано в печать 09.03.2016.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл.-печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,29. Тираж 80 экз. Заказ 74.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.