

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ 15-СУТОЧНЫХ КРЫСЯТ, РОДИВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА

Ю.Н. Чернышевич; Я.Р. Мацюк, д.б.н., профессор

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В эксперименте на 16 крысах 15-суточного возраста, родившихся от 14 самок, с применением гистологических и цитохимических методов исследования с последующим морфометрическим, цитофотометрическим и статистическим анализом, установлено, что экспериментально модулируемый на 17 сутки беременности подпечёночный обтурационный холестаз вызывает у потомства на 15 сутки после рождения задержку развития в двенадцатиперстной кишке ворсинок, крипт и дуоденальных желез, снижает в её эпителиоцитах активность СДГ, НАДНДГ и увеличивает ЛДГ. Последнее сопровождается нарушением фаз секреторного цикла бокаловидных клеток, приводящим к изменению в них и поверхностной слизи содержания гликопротеинов и сиаломуцинов.*

**Ключевые слова:** холестаз беременных, потомство, структура и цитохимия двенадцатиперстной кишки.

*The experiment was carried out on 16 rats aged 15 days born from 14 female rats with the help of histological and cytochemical methods. The subsequent morphometry, cytomorphometry and statistical analysis showed that experimentally induced on the 17<sup>th</sup> day of pregnancy subhepatic obturation cholestasis induced delayed development of duodenal villi, crypts and glands in progeny on the 15<sup>th</sup> day after birth, reduced activity of succinate dehydrogenase (SDH) and nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase and increased lactate dehydrogenase (LDH) in duodenal epithelial cells. The latter was accompanied by impaired phases of secretory cycle of beaker cells leading to changes in glycoprotein and sialomucin content in these cells as well as in surface mucus.*

**Key words:** cholestasis of pregnancy, progeny, structure and cytochemistry of duodenum.

### Введение

У части беременных, преимущественно в 3 триместре, наблюдается увеличение заболеваний печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом [1, 4, 9]. Клинически это проявляется кожным зудом, повышением содержания сывороточных аминотрансфераз и особенно желчных кислот. Холестаз беременных не считается серьезной медицинской проблемой для матери ввиду хорошего прогноза, но оказывает весьма отрицательное влияние на плод: преждевременные роды (19%-60%), мертворождение (1%-2%), увеличение перинатальной смертности и различных внутриутробных осложнений [11]. Экспериментально установлено, что при этом имеют место задержки физического развития новорожденных, снижение их жизнеспособности, задержки становления морфофункциональных свойств его органов [13]. Патогенез холестаза беременных не совсем ясен [12]. Независим характер изменений при этом в тонком кишечнике плодов и родившегося потомства, играющего ведущую роль не только в процессе пищеварения и трофике организма, но и в энтерогепатической циркуляции компонентов желчи. [2, 3, 6]. Всё вышеизложенное делает данную проблему важной не только в теоретическом, практическом отношении, но и социально значимой [7,9].

В связи с этим было предпринято изучение особенностей структурных и цитохимических свойств компонентов двенадцатиперстной кишки у 15-суточного потомства, развивающегося и родившегося в условиях холестаза, экспериментально вызванного в период активного фетогенеза.

### Материалы и методы исследования

Эксперимент проведён на 16 крысятах 15-суточного возраста, родившихся от 14 самок. Из них 8 крысят получены от самок, которым на 17-е сутки беременности моделировали подпеченочный обтурационный холестаз по Кизюкевичу Л.С. [5]. Остальные крысята, родившиеся от самок, которым в этот срок беременности производилась лишь лапаротомия, служили контролем. Опытные и

контрольные животные находились в одинаковых условиях вивария под тщательным наблюдением.

По достижению 15-суточного возраста крысят опытной и контрольной групп осматривали, взвешивали, умерщвляли парами эфира и забирали двенадцатиперстный отдел тонкого кишечника. Одни кусочки после фиксации в жидкости Карнуа заключали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для проведения гистологических и морфометрических исследований, а толщиной 10 мкм – для определения в структурах кишки содержания гликопротеинов, гликозаминогликанов (сиало- и сульфомуцинов) и рибонуклеопротеидов. Другие кусочки подвергали глубокому замораживанию в жидком азоте. В криостатных срезах толщиной 10 мкм определяли локализацию и активность в структурах кишки дегидрогеназ: сукцината (СДГ), лактата (ЛДГ) и восстановленного НАДН (НАДНДГ). Все гистохимические реакции сопровождалась бесубстратными контролями [10].

Весь гистологический материал тщательно изучался, обрабатывался морфометрически, цитофотометрически при помощи компьютерного анализатора изображения Bioscan NT 2.0 (ItLab, Беларусь) при использовании микроскопа (Carl Zeiss Jena, Германия) и цифровой видеокамеры (Panasonic Colour CCTV Camera WV-CP410/G, Япония), а также при помощи визуальной оценки. Морфометрические показатели выражались в микрометрах (мкм), а цитохимические – в единицах оптической плотности (ед.опт.пл.). Полученные цифровые данные обрабатывали методами параметрической статистики с использованием лицензионного пакета программ «Statistica 6.0» для Windows. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия двух сравниваемых величин считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Проведённые исследования показали, что крысята, родившиеся в условиях холестаза, отставали в развитии,

были менее подвижными, их шерсть отличалась матовым оттенком, позже, чем в контроле, раскрывались глаза. Последнее подтверждается и ранее проведенными исследованиями [3,8]. Опытные животные отличались сниженной абсолютной массой тела ( $14,1 \pm 1,4$  г при  $24,1 \pm 1,6$  г в контроле,  $p < 0,05$ ). Меньшими размерами и массой выделялись и их органы. При заборе у опытных крысят тонкого кишечника отмечено, что стенка его весьма нежная, тонкая, не прочная и легко рвется при натяжении, а в просвете его содержимое имело пенистую консистенцию.

У 15-суточных крысят контрольной группы общая толщина стенки двенадцатиперстной кишки достигала  $396,5 \pm 4,2$  мкм. Её ворсинки и крипты достаточно развиты. Однако ворсинки, как правило, небольших размеров, их высота достигала  $203,9 \pm 5,0$  мкм, а покрывающего их каёмчатого эпителия –  $16,8 \pm 0,1$  мкм (таблица 1).

Цитоплазма выстилающих ворсинки каёмчатых эпителиоцитов, особенно в апикальном отделе, оксифильна. На апикальной поверхности эпителиоцитов чётко просматривается щётчатая каёмка. Каёмчатые эпителиоциты ворсинок плотно прилежат друг к другу, межклеточные пространства не просматриваются. Имеющие овальную форму их ядра располагаются ближе к базальной части клетки и лежат, как правило, на одном уровне. Структура ядер просматривается чётко и окрашивается базофильно. Хроматин ядер мелкоглыбчатый, распределён по кариоплазме равномерно. Чётко просматриваются 1-2 ядрышка, имеющие, как правило, центральное положение в ядре. Нужно отметить, что высота каёмчатых эпителиоцитов в направлении верхушек ворсинок уменьшается. В цитоплазме их появляются явления микровакуолизации, а ядра подвержены пикнозу. Эти изменения свидетельствуют о завершении ими клеточного цикла. Бокаловидные клетки среди эпителиоцитов ворсинок немногочисленны ( $10,5 \pm 0,3$  на одну ворсинку), имели столбчатый вид. Цитоплазма их слабобазофильна. Ядра расположены у базального полюса и меньше по размеру, нежели ядра каёмчатых эпителиоцитов. Строма ворсинок представлена рыхлой неоформленной соединительной тканью, в которой преобладали клетки фибробластического ряда. Встречались в ней и единичные макрофаги, тканевые базофилы, лимфоциты и плазмочиты. Кровеносные капилляры имели, как правило, узкий просвет.

Крипты имели вид узких трубочек, достигающих в длину  $56,1 \pm 0,4$  мкм, просвет в них часто не просматривался. Выстилающий их однослойный призматический эпите-

лий заметно ниже эпителия ворсинок ( $10,3 \pm 0,1$  мкм). Цитоплазма и ядра отличались сниженными тинкториальными свойствами. Щётчатая каёмка просматривалась с трудом. Редко встречались бокаловидные клетки (таблица 1). Часто среди эпителиоцитов крипт выявлялись митотически делящиеся формы. В области доньшек крипт наблюдалось компактное скопление мелких клеток Панета. Их ядра имели, как правило, округлую форму, их цитоплазма окрашивалась слабооксифильно. Межкриптные прослойки соединительной ткани слабо развиты и богаты клеточными элементами, свойственными данному виду ткани. Мышечная пластинка слизистой тонкая, не полностью сформирована, просматривалась с трудом. В подслизистой основе, в области перехода пилоруса в двенадцатиперстную кишку, расположены в виде резко сужающейся в каудальном направлении полосы дуоденальные железы. Экзокриноциты их концевых отделов представлены кубическими клетками со слабооксифильной цитоплазмой и округлыми ядрами. Структура ядер отчётлива, хроматин мелкогранулярный, преимущественно с периферической локализацией в кариоплазме. Ядрышки, как правило, расположены в центре ядра. В концевых отделах обнаруживался узкий просвет, как правило, не одинаковый по ширине даже в соседних концевых отделах. В мышечной оболочке более широкий внутренний циркулярный слой, нежели наружный продольный. Прослойки межмышечной соединительной ткани слабо выражены. Серозная оболочка весьма тонкая.

У крысят этого же возраста, родившихся в условиях холестаза беременных, общая толщина стенки двенадцатиперстной кишки, как показали данные морфометрии, значительно тоньше (таблица 1). Наблюдалась тенденция к уменьшению в ней на поле зрения количества ворсинок и крипт, при этом ворсинки были меньшей высоты, отличались полиморфизмом. Ниже, чем в контроле, и высота эпителиоцитов ворсинок. Цитоплазма эпителиоцитов менее оксифильна и зачастую подвержена микровакуолизации. Щётчатая каёмка эпителиоцитов тоньше и отличалась сниженными оксифильными свойствами. Между эпителиоцитами ворсинок часто наблюдались расширения межклеточных пространств, зачастую инфильтрированные лимфоцитами. Ядра каёмчатых эпителиоцитов приобретали овальные формы, располагались ближе к центру клеток, весьма компактно и не на одном уровне. Хроматин в ядрах становился крупноглыбчатым и располагался преимущественно в периферической части кариоплазмы. Встречаемые 1-2 ядрышка, без

**Таблица 1** – Структура двенадцатиперстной кишки 15-суточных крысят контрольной и опытной групп по данным морфометрии,  $M \pm m$

Группы	Общая толщина стенки (мкм)	Ворсинки				Крипты			
		Число ворсинок в поле зрения	Высота ворсинок (мкм)	Высота эпителиоцитов (мкм)	Число бокаловидных клеток в эпителии	Число крипт в поле зрения	Глубина крипт (мкм)	Высота эпителиоцитов (мкм)	Число бокаловидных клеток в эпителии
Контроль	$396,6 \pm 4,2$	$39,4 \pm 4,7$	$203,9 \pm 5$	$16,8 \pm 0,18$	$10,5 \pm 0,3$	$68,8 \pm 8,3$	$56,1 \pm 0,4$	$10,3 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,2$
Опыт (холестаз)	$352,09 \pm 5^*$	$36,2 \pm 7,5$	$187,6 \pm 3,3^*$	$13,7 \pm 0,4^*$	$7,6 \pm 0,37^*$	$63,2 \pm 8,8$	$50,9 \pm 0,5^*$	$9,5 \pm 0,2^*$	$3,5 \pm 0,1^*$

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ .

отчётливо различных фибриллярного и гранулярного компонентов, зачастую располагались эксцентрично. У опытных крысят, как и у контрольных, высота эпителиоцитов ворсинок в сторону верхушек снижается, и эпителиоциты в области верхушек приобретали кубическую и даже уплощённую форму с микровакуолизированной цитоплазмой. Ядра этих эпителиоцитов подвержены пикнозу. Количество в одной ворсинке бокаловидных клеток заметно ниже, нежели в контроле (таблица 1). Соединительнотканная строма ворсин опытных крысят отёчна и инфильтрирована лимфоцитами, макрофагами, тучными клетками, а кровеносные капилляры расширены. Значительно расширены и лимфатические капилляры.

Проявляется тенденция к уменьшению на поле зрения числа крипт (таблица 1). Они имели вид укороченных, зачастую рыхло и неупорядоченно расположенных трубочек. Чаще, нежели в контроле, у них обнаруживался просвет. Высота выстилающего их эпителия меньшая. Цитоплазма эпителиоцитов крипт отличалась сниженными оксифильными свойствами, а щётчатая каёмка почти не выявлялась. Иногда между эпителиоцитами, как и в ворсинках, встречались расширенные межклеточные пространства. Ядра эпителиоцитов в криптах располагались весьма компактно. Их структура просматривалась с трудом. Хроматин становился крупноглыбчатым, часто имел периферическое расположение. С трудом просматривались ядрышки. Реже встречались среди эпителиоцитов митотически делящиеся формы и бокаловидные клетки (таблица 1). Клетки Панета в донышках крипт также уменьшались в размере и располагались в виде ядерного конгломерата. Межкриптные прослойки рыхлой соединительной ткани слегка отёчны, с наличием собственных данному виду ткани клеток. Мышечная пластинка практически не обнаруживалась. Дуоденальные железы существенно не отличались от таковых в контроле. Однако их экзокриноциты выделялись слабооксифильной цитоплазмой, имеющей пенистую структуру. Хроматин ядер крупноглыбчатый с периферической локализацией в кариоплазме. Ядрышки чаще всего расположены эксцентрично. Нередко среди экзокриноцитов встречались ядра, подверженные пикнозу. Просветы концевых отделов, как правило, расширены. Мышечная оболочка тоньше, чем в контроле. Между миоцитами встречались расширенные межклеточные пространства. Межмышечная соединительная ткань выявлялась с трудом. Серозная оболочка без изменений.

Активность ферментов в эпителиоцитах ворсинок и крипт двенадцатиперстной кишки по данным цитофотометрии представлена в таблице 2. Анализ её данных свидетельствует о том, что активность ЛДГ и СДГ в эпителиоцитах контрольных животных более высокая, нежели НАДНДГ, и в целом выше в эпителиоцитах ворсинок, меньшая в таковых крипт и ещё слабее в экзокриноцитах дуоденальных желез. В эпителиоцитах ворсинок распределение активности ферментов не равномерное. Наибольшее количество продуктов реакции находится в апикальном отделе. Последние тёмно-синего цвета, мелкозернистые и многочисленные. В эпителии по направлению к верхушке ворсинок, за исключением НАДНДГ, активность ферментов снижается, теряется полярность, и мелкие гранулы продуктов реакции целиком заполняют цитоплазму эпителиоцитов. В клетках соединительнотканной стромы ворсинок активность всех ферментов низкая. В эпителиоцитах крипт активность ферментов ниже, но полярность распределения сохраняется. В клетках Панета активность ферментов немного выше, неже-

ли в эпителиоцитах крипт, а в экзокриноцитах дуоденальных желез весьма низкая, и продукты реакций в них в виде узкой полоски окружают ядро. Обнаружено, что в каудальном направлении активность ферментов в эпителиоцитах двенадцатиперстной кишки незначительно снижается. Слабая активность ферментов и в миоцитах мышечной оболочки, а в нейронах ганглиев подслизистого и межмышечного нервных сплетений – более высокая.

**Таблица 2** – Активность ферментов в эпителиоцитах ворсинок и крипт двенадцатиперстной кишки контрольных и опытных 15-суточных крысят по данным цитофотометрии (в ед.опт.пл.)

Ферменты	Эпителиоциты	Контроль	Опыт (холестаз)
СДГ	Ворсинки	0,40±0,01	0,25±0,01*
	Крипты	0,26±0,009	0,18±0,01*
ЛДГ	Ворсинки	0,36±0,02	0,56±0,06*
	Крипты	0,18±0,009	0,28±0,01*
НАДНДГ	Ворсинки	0,28±0,01	0,22±0,01*
	Крипты	0,19±0,004	0,15±0,004*

Примечание: \* – различия достоверны в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ .

У 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза, активность СДГ в эпителии ворсинок заметно ниже, нежели у контрольных, но полярность сохраняется, хотя она менее отчётлива (таблица 2). В направлении к верхушке ворсинок активность СДГ, как и в контроле, уменьшается, заметно снижается полярность, продукты реакции становятся крупнозернистыми. Снижение активности фермента наблюдается также в эпителиоцитах крипт. Незначительное снижение активности наблюдается и в клетках Панета. Продукты реакции в них сосредоточены в основном в апикальном отделе. В дуоденальных железах активность фермента также достаточно низкая. Надо отметить, что просветы крипт и концевых отделов дуоденальных желез у опытных крысят становятся более расширенными, вероятно, в результате переполнения секретом. В миоцитах мышечной оболочки и мышечной пластинки изменения трудно различимы, а в нейронах ганглиев межмышечного сплетения по сравнению с контролем активность СДГ становится, наоборот, более отчётливой.

Активность НАДНДГ в эпителиоцитах ворсинок 15-суточных опытных крысят также снижена, и продукты реакции занимают более широкую зону в апикальном отделе, а в базальном их становится крайне мало. В клетках соединительнотканной основы ворсинок активность НАДНДГ практически не меняется. В эпителиоцитах крипт активность НАДНДГ по сравнению с контролем также снижена (таблица 2). Продукты реакции у большинства эпителиоцитов располагаются преимущественно в апикальном отделе. Низкая активность фермента и в клетках Панета. В дуоденальных железах активность НАДНДГ продолжает оставаться низкой. В миоцитах мышечной оболочки и нейронах межмышечного сплетения активность фермента незначительно возрастает.

Активность ЛДГ у крысят опытной группы, наоборот, возрастает, особенно в эпителиоцитах ворсин. Продукты реакции становятся крупноглыбчатыми и в основном сосредоточены в надъядерной части цитоплазмы. Увеличение активности в базальном отделе практически не наблюдается, а в некоторых случаях даже незначительно снижается. Незначительное увеличение активности фермента наблюдается в цитоплазме бокаловидных клеток и клетках соединительнотканной стромы ворсинок. Увеличение активности ЛДГ имеет место и в эпителиоцитах крипт, притом в основном в апикальном отделе цитоплазмы. Незначительно возрастает активность ЛДГ

и в цитоплазме клеток Панета. В миоцитах мышечной оболочки активность существенно не меняется. Не обнаруживаются закономерных изменений и в нейтроплазме нейронов межмышечного нервного сплетения.

Проведёнными исследованиями установлено, что в стенке двенадцатиперстной кишки 15-суточных крысят контрольной группы наибольшее количество гликопротеинов выявляется в апикальном отделе цитоплазмы бокаловидных клеток, меньше в плёнке поверхностной слизи, покрывающей ворсинки, и в виде следов в слизи просвета крипт. Надо отметить, что содержание этих биополимеров в бокаловидных клетках и в поверхностной слизи по мере приближения к верхушке ворсинок уменьшается. Умеренное содержание гликопротеинов обнаружено в апикальной части цитоплазмы экзокриноцитов концевых отделах дуоденальных желез. В небольшом количестве они обнаружены и в просвете последних. Надо отметить, что концевые отделы желез отличались между собой по содержанию гликопротеинов.

У крысят, родившихся в условиях холестаза, содержание этого биополимера уменьшалось, причем наиболее отчётливо – в поверхностной слизи ворсин, крипт и экзокриноцитах концевых отделов дуоденальных желез. Преимущественное уменьшение этого биополимера в поверхностной слизи, нежели в бокаловидных клетках, свидетельствует об угнетении в этих условиях в первую очередь фазы экстрюзии данных биополимеров, нежели фазы их синтеза.

Наибольшее количество сиаломуцинов у крысят контрольной группы обнаруживалось в расширенном апикальном отделе цитоплазмы бокаловидных клеток крипт. Бокаловидные клетки ворсинок отличались разным содержанием этого биополимера, что свидетельствует о нахождении их на разных стадиях секреторного цикла. Сиаломуцины выявлялись и в тонкой плёнке слизи, расположенной на поверхности эпителиоцитов ворсинок. Однако последняя в направлении верхушек ворсинок истончалась, и содержание в ней сиаломуцинов уменьшалось, вплоть до исчезновения.

У крысят, родившихся в условиях холестаза, количество сиаломуцинов в бокаловидных клетках, особенно крипт, уменьшалось, а в поверхностной плёнке слизи возрастало. Обнаруженное явление также свидетельствует о преобладании в секреторном цикле бокаловидных клеток фазы экстрюзии сиаломуцинов над фазой их синтеза.

Сульфомуцины в двенадцатиперстной кишке контрольных 15-суточных крысят выявляются в виде следов в апикальном отделе эпителиоцитов ворсинок и крипт, а также в виде мелких гранул в цитоплазме тканевых базофилов соединительнотканной основы слизистой. Их содержание у 15-суточных опытных крысят в названных структурах существенно не меняется.

Таким образом, проведёнными морфометрическими и цитохимическими исследованиями установлено, что у 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза,

имеет место задержка развития ворсинок, крипт и концевых отделов дуоденальных желез двенадцатиперстной кишки. В эпителиоцитах и экзокриноцитах последних наблюдается снижение активности СДГ, НАДНДГ и увеличение ЛДГ, что свидетельствует о нарушении энергетического метаболизма. Последнее приводит к уменьшению внутриклеточных синтетических процессов, что подтверждается уменьшением в бокаловидных клетках и экзокриноцитах дуоденальных желез содержания гликопротеинов и сиаломуцинов при сохранении или, возможно, увеличении их экстрюзии.

### Литература

1. Брюхин, Г.В. Показатели физиологической зрелости потомства в условиях хронически холестатических поражений печени матери / Г.В. Брюхин // Морфология. – 1995. – Т. 108. – № 1. – С. 35-38.
2. Грицюк, Р.И. Особенности развития детей при хронических заболеваниях печени у матери / Р.И. Грицюк // Педиатрия – 1970. – С. 59-61.
3. Дахно, А.Н. Определение функционального состояния желчевыделительной системы у новорожденных детей первых дней жизни / А.Н. Дахно // Физиол. и биохим. аспекты патол. процессов: Сб. науч. тр. Витебск. мед. у-та. – Смоленск, 1990 – С. 44-46.
4. Дифференциальная диагностика холестатического гепатоза беременных и реабилитация в послеродовом периоде/ М.Ю. Пунгина [и др.]// Ж. Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т.6, № 3. – С.60-65.
5. Кизюкевич, Л.С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазе/ Л.С. Кизюкевич. – Гродно, 2005. – С.219.
6. Кизюкевич, Л.С. Показатели метаболизма почек при экспериментальном холестазе и последующей хирургической декомпрессии желчных путей/ Л.С. Кизюкевич, А.А. Туревский, Е.А. Шелестная // Морфология. – 2000. – Т. 117. – №3. – С. 56-57.
7. Кизырев, М.А. Заболевания печени и желчных путей/ М.А. Кизырев// Уч. пособие для студ. мед. вузов – Мн.: Бел навука. – 2002. – с. 248.
8. Михальчук, Е.Ч. Влияние обтурационного холестаза матери, вызванного в период фетогенеза, на течение беременности, плодотворность, физическое развитие потомства и его жизнеспособность / Е.Ч. Михальчук, Я.Р. Мацюк // Журн. ГрГМУ. – 2007. – № 2. – С. 43-45.
9. Петухов, В.А. Желчекаменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи / В.А. Петухов, М.Р. Кузнецов, С.В. Лисин // Анналы хирургии. – 1998. – №2. – С. 14-20.
10. Пирс, Э. Гистохимия: теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М.: Ин. лит. – 1962. – С. 962.
11. Mullally, B.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature/ B.A. Mullally, W.F. Hansen//Obstet. Gynecol. Surv.- 2002-V- 57, №1 – P. 47-52
12. Lammert, F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management/F. Lammert, H. Marschall, A. Glantz// J Hepatol- 2000-V-33, P. 1012-1021
13. Kondrackiene, J. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy/ J.Kondrackiene, U. Beuers, L. Kupcinskas// Gastroenterology. – 2005. V.129, № 3 – P.894-901

Поступила 25.03.2011