

УДК 612.12:616.36-008.811.6-085.244:618.3]-092.9

## ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ, НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ У ПОТОМСТВА КРЫС, РОДИВШЕГОСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА

Я.Р. Мацюк, д.м.н., профессор; Е.Ч. Михальчук;

В.В. Зинчук, д.м.н., профессор; М.В. Горецкая, к.б.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В эксперименте на 54 крысятах 15-, 45- и 90-суточного возраста, 31 из которых родились в условиях экспериментального холестаза беременных (на 17-е сутки), при применении гематологических, иммунологических и биохимических методов установлено, что холестаз вызывает у потомства на 15-е сутки после рождения уменьшение числа лейкоцитов, снижение показателей неспецифической клеточной и гуморальной резистентности, увеличение в тканях желудка показателей перекисного окисления липидов, сопровождаемых снижением уровня антиоксидантной защиты. Гибель крысят в этот период максимальная.*

*В последующие сроки развития увеличение в крови лейкоцитов, среди них лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов, сопровождается ростом показателей неспецифической клеточной и гуморальной резистентности, содержание при этом оснований Шиффа остается увеличенным, а диеновых конъюгатов постепенно уменьшается, незначительно возрастает содержание  $\alpha$ -токоферола, а активность каталазы продолжает снижаться.*

**Ключевые слова:** холестаз беременных, потомство, кровь, неспецифическая резистентность, перекисное окисление липидов.

*The experiment on 54 infant rats aged 15, 45 and 90 days 31 of which were born under experimental cholestasis of pregnancy (on the 17th day) employing hematologic, immunological and biochemical methods has shown that cholestasis results in the reduction in the leucocyte number as well as lower humoral and cellular indices of nonspecific resistance, increased lipid peroxidation indices in stomach tissues associated with the decrease in antioxidant defense factors in progeny on the 15th day after birth. The death rate of infant rats in this period is maximal.*

*Elevation of the number of leucocytes particularly of lymphocytes and segmented neutrophils during later stages of development is accompanied by the increase in humoral and cellular indices of nonspecific resistance while the level of Schiff's bases remains elevated and that of diene conjugates gradually decreases. The level of  $\alpha$ -tocopherol increases slightly and catalase activity continues to decrease.*

**Key words:** cholestasis of pregnancy, progeny, blood, nonspecific resistance, lipid peroxidation.

### Введение

Холестаз у беременных чаще всего встречается в 3-м триместре. Считают, что в его патогенезе ведущую роль играют женские половые гормоны, количество которых в этот период значительно возрастает [1]. Подтверждением вышесказанного является установленный факт, что при многоплодной беременности женщины заболевают холестазом в пять раз чаще [14, 17]. Клинически доказано, что холестаз беременных носит доброкачественный характер и серьезной угрозы их здоровью не представляет. Его клинические симптомы, биохимические показатели крови нормализуются через некоторое время после родов [13]. Однако данная патология оказывает неблагоприятное воздействие на плод [2, 19]. Механизм этого воздействия не изучен. Предполагают, что основным патогенетическим фактором является увеличение в крови плода желчных кислот [21, 22]. Последние приводят к нарушению обмена веществ и развитию фетоплацентарной недостаточности [12, 14]. При этом может иметь место и изменение соотношения между гидрофобными и гидрофильными формами кислот, что во взрослом организме приводит не только к нарушению нормального течения пищеварительных процессов, но и оказывает повреждающее действие. Последнее весьма отчетливо в большинстве паренхиматозных органов взрослого организма при нарушении пассажа желчи от печени в двенадцатиперстную кишку [4, 10, 16].

Из цикла экспериментальных работ [6, 7, 9] известно, что холестаз, вызванный у беременных животных (крыс) в период обособления у эмбрионов зачатков органов или в период их интенсивного развития, приводит к рождению потомства с меньшей массой и сниженной жизне-

способностью, задерживает его физическое развитие и становление структурных и цитохимических свойств органов пищеварительной и мочеполовой систем, сопровождаясь при этом деструктивными и функциональными изменениями. Патогенетический механизм этих нарушений не изучен.

Однако установлено, что в ранние сроки постнатального развития потомства, родившегося от самок с экспериментально вызванным холестазом, имеет место угнетение неспецифической клеточной и гуморальной резистентности и активации процессов перекисного окисления липидов [8].

Исходя из вышеизложенного, была предпринята попытка изучить в разные сроки постнатального развития (на 15, 45 и 90 сутки) у потомства, родившегося от самок с экспериментально вызванным на 17 сутки беременности подпеченочным обтурационным холестазом, характер изменений в крови клеточного состава, показателей неспецифической клеточной и гуморальной резистентности, а в тканях желудка прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

### Материал и методы

Эксперимент проведен на 54 крысятах 15-, 45- и 90-суточного возраста, 31 из которых родились от самок с экспериментально вызванным на 17 сутки беременности подпеченочным обтурационным холестазом [3]. Контролем были 23 крысенка, родившиеся от самок, которым производилась под эфирным наркозом лишь лапаротомия без наложения лигатуры на общий желчный проток. Опытные и контрольные животные находились в одинаковых условиях вивария под тщательным наблюде-

нием. По достижению 15-, 45- и 90-суточного возраста крысят осматривали, взвешивали и умерщвляли парами эфира, забирали кровь и ткани желудка для гематологических, иммунологических и биохимических исследований.

Во взятой, гепаринизированной крови, определяли общее количество лейкоцитов, лейкоформулу и фагоцитарную активность нейтрофилов, а в сыворотке – активность комплемента.

Для оценки функциональных свойств нейтрофилов крови воспроизводили модель фагоцитоза. Тест-объектом служил штамм *Staphylococcus aureus* 209 P, полученный из коллекции музейных штаммов кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга УО «ГрГМУ». Из 18-24-часовой культуры тест-объекта готовили взвесь в 0,85% растворе хлорида натрия из расчета  $100 \cdot 10^6$  клеток в 1 мл. К 0,5 мл гепаринизированной крови (20 ЕД/мл) добавляли равный объем суспензии микробов, инкубировали при 37°C один час, делали мазки, которые фиксировали и окрашивали по Романовскому. При микроскопии под иммерсией определяли фагоцитарный индекс – процент фагоцитов, имеющих поглощенные частицы от общего числа нейтрофилов, фагоцитарное число – среднее число фагоцитированных частиц на один фагоцит [11].

Функциональную активность комплемента определяли по количественной оценке гемолиза сенсibiliзированной крови бараньих эритроцитов комплементсодержащей сывороткой крови. Активность комплемента выражали количественно в гемолитических единицах СН 50 в 1 мл сыворотки, вызывающей лизис 50% эритроцитов [5, 18].

В тканях желудка контрольных и опытных крысят разных возрастных групп определяли концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) путем измерения конъюгированных диеновых компонентов, образуемых из гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот и уровень оснований Шиффа (ОШ) по интенсивности флуоресценции хлороформного экстракта при длине волны возбуждения 344 нм и длине волны эмиссии 440 нм на спектрофлуориметре “F-4010” фирмы Hitachi [20]. Каталазную активность в тканях желудка и почек оценивали по количеству израсходованной перекиси водорода, способной образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс, определяемый на спектрофотометре “СФ-46” при длине волны 410 нм [15]. Содержание же в тканях желудка  $\alpha$ -токоферола определяли по интенсивности флуоресценции гептанового экстракта при длине волны возбуждения 292 нм и длине волны флуоресценции (эмиссии) 325 нм на спектрофлуориметре “F-4010” [15].

Полученные цифровые данные подвергались обработке методами параметрической статистики с применением компьютерной программы “Statistica 8.0” для “Windows”.

### Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что заметно сниженная абсолютная масса 15- и 45-суточных опытных крысят на 90 сутки практически достигала нижнего уровня нормы ( $183,1 \pm 7,4$  г при  $185,3 \pm 9,1$  г в контроле). Однако 90-суточные опытные крысят, как 15- и 45-суточные, оставались менее подвижными, вялыми, у них сохранялся матовый оттенок шерсти, иногда с проплешинами. Их желудки, в сравнении с таковыми у крысят контрольной группы, продолжали, как и в предыдущих возрастных группах, отли-

ваться меньшим размером.

Опытные крысят были менее жизнеспособными. Наибольшая их гибель имела место с 1-х по 5-е (29 крысят) и с 15-х по 25-е сутки после рождения (14 крысят) при 1-м и 3-х погибших крысятах в соответствующие сроки в контрольных группах. Не исключается в этом и роль смены типа питания – переход с молочного на смешанный и дефинитивный типы.

Данные гематологических исследований показали, что общее количество лейкоцитов у опытных крысят было сниженным лишь у 15-суточных. На 45-е и 90-е сутки их содержание возрастало, достигая верхних границ нормы (таблица 1). Количество базофилов во все возрастные сроки у опытных крысят не отличалось от такового у контрольных. Содержание эозинофилов у опытных крысят на 15-е и 45-е сутки проявляло тенденцию к уменьшению, а на 90-е сутки значительно возрастало ( $3,2 \pm 0,5\%$  при  $0,8 \pm 0,3\%$  в контроле;  $p < 0,01$ ). Существенно не менялось у опытных крысят содержание палочкоядерных нейтрофилов, в то время как количество сегментоядерных форм с возрастом уменьшалось, достигая у 90-суточных опытных крысят статистически достоверных различий ( $14,8 \pm 1,3\%$  при  $20,0 \pm 1,8\%$  в контроле;  $p < 0,01$ ) (таблица 1). Значительно увеличенное у 15-суточных опытных крысят процентное содержание моноцитов ( $14,8 \pm 1,3\%$  при  $6,4 \pm 0,6$  в контроле;  $p < 0,001$ ) в последующие сроки прогрессивно уменьшалось, достигая у 90-суточных опытных крысят нижних границ нормы.

Изменение содержания лимфоцитов носило противоположный характер. Уменьшение их содержания у 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестазы ( $65,6 \pm 2,9\%$  при  $76,4 \pm 1,2$  в контроле;  $p < 0,01$ ) в последующие сроки увеличивалось, достигая у 90-суточных верхних границ нормы (таблица 1).

Данные проведенных иммунологических исследований представлены в таблице 2. Анализируя их и сопоставляя с данными таблицы 1, становится очевидным, что у крысят 15-суточного возраста, несмотря на проявляющуюся тенденцию к увеличению числа нейтрофилов, фагоцитарная активность последних снижена. Последнее подтверждается уменьшением не только фагоцитарного числа, но и фагоцитарного индекса. Снижена и активность комплемента, что свидетельствует о снижении у 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестазы, не только неспецифической клеточной, но и гуморальной резистентности, несмотря на увеличенное содержание в крови моноцитов. Вероятно, это и является одним из факторов высокой гибели крысят в данный возрастной период.

Таблица 1 – Показатели крови опытных и контрольных крысят 15-, 45- и 90-суточного возраста

Группы	Сутки	Количество лейкоцитов $10^9/л$	Лейкоцитарная формула (%)					Моноциты	Лимфоциты
			Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофилы				
					Палочко-ядерные	Сегментоядерные			
Контроль	15	$6,54 \pm 0,17$	$0,2 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$16,2 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,6$	$76,4 \pm 1,2$	
		Холестаз	$4,60 \pm 0,23^*$	0	$0,4 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2$	$16,8 \pm 1,9$	$14,8 \pm 1,3^*$	$65,6 \pm 2,9$
Контроль	45	$6,88 \pm 0,31$	$0,2 \pm 0,2$	$0, \pm 0,2$	0	$18,0 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,4$	$77,0 \pm 0,5$	
		Холестаз	$8,42 \pm 0,68$	$0,2 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2$	0	$15,8 \pm 1,9$	$5,2 \pm 0,9$	$78,4 \pm 2,5$
Контроль	90	$5,82 \pm 0,21$	0	$0,8 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,2$	$20,0 \pm 1,8$	$7,4 \pm 0,9$	$71,0 \pm 2,4$	
		Холестаз	$6,90 \pm 0,92$	$0,2 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,5^*$	$0,4 \pm 0,2$	$14,8 \pm 1,3$	$5,4 \pm 0,7$	$75,6 \pm 1,3$

Примечание. Показатели достоверны: \* –  $< 0,001$ .

**Таблица 2** – Показатели неспецифической клеточной и гуморальной резистентности организма крысят опытной и контрольной групп

Группы	Сутки	Фагоцитарный индекс (ФИ) у.е.	Фагоцитарное число (ФЧ) %	Активность комплемента	
				log	СН 50 (ед)
Контроль	15	72,60±1,29	8,40±0,60	3,10±0,24	50,10±5,28
Холестаз		67,40±0,81*	8,04±0,18	1,90±0,19*	31,74±3,11**
Контроль	45	75,60±1,50	8,80±0,22	1,75±0,44	25,25±2,40
Холестаз		73,6±2,58	8,84±0,48	2,70±0,12*	45,06±2,06*
Контроль	90	69,60±1,21	7,74±0,60	2,0±0,16	33,5±3,32
Холестаз		67,60±1,47	8,26±0,30	2,20±0,20	36,72±3,30

Примечание. Показатели достоверны: \* – < 0,001; \*\* – < 0,01.

В последующие сроки развития показатели фагоцитарного индекса возрастают, притом более значительно, нежели показатели фагоцитарного числа. Число же сегментоядерных нейтрофилов, наоборот, снижается. Сопоставление этих данных, надо полагать, свидетельствует об увеличении, хотя и незначительном, фагоцитарной активности нейтрофилов, т.е. неспецифической клеточной резистентности (таблица 2 и 1). В эти же сроки (45 и 90 суток) увеличение активности комплемента идет более активно, нежели показателей неспецифической клеточной резистентности (таблица 2). Это сопровождается и увеличением в крови процентного содержания лимфоцитов (таблица 1). В целом напрашивается вывод, что у опытных крысят в ранние сроки развития имеет место снижение неспецифической клеточной и гуморальной резистентности. В дальнейшем на 45-е и 90-е сутки после рождения восстановление показателей неспецифической гуморальной резистентности идет более активно, нежели показателей неспецифической клеточной резистентности. В эти же сроки имеет место уменьшение в крови содержания нейтрофилов, сопровождаемое тенденцией уменьшения и числа моноцитов.

Однако однонаправленность выявленных изменений в разные сроки постнатального развития организма опытных крысят является доказательством того, что неспецифическая резистентность их организма является чувствительной и зависимой от факторов, образующихся при обтурационном холестазе матери, экспериментально вызванном в период фетогенеза.

Результаты показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса в тканях стенки желудка опытных и контрольных крысят разных возрастных групп представлены в таблице 3. Анализируя данные последней, становится очевидным, что содержание ДК в гомогенате стенки желудка контрольных животных невысокое и с возрастом проявляет тенденцию к незначительному увеличению. У крысят, родившихся в условиях холестаза, содержание в гомогенате желудка ДК резко увеличивается, притом наиболее заметно у 15-суточных. В последующие 45-е и 90-е сутки проявляется тенденция к их постепенному уменьшению, оставаясь, однако, на уровне, значительно превышающим таковой в контроле.

Содержание ОШ в гомогенате стенки желудка контрольных животных с возрастом прогрессивно возрастает, достигая максимума у 45-суточных крысят. У опытных крысят содержание ОШ увеличено и резко превышает уровень у контрольных животных, но подчиняется такой же закономерности, что и изменения ДК. Эти изменения свиде-

тельствуют о том, что с возрастом у контрольных животных в стенке желудка процессы перекисного окисления липидов незначительно возрастают, достигая максимума на 45-е сутки. Последнее, надо полагать, обусловлено не только увеличением массы органа, но и внутриклеточной перестройкой экзокриноцитов в связи с увеличением функционирования его железистого аппарата, обусловленного переходом на дефинитивный тип кормления. У крысят, родившихся в условиях холестаза, резкое увеличение в гомогенате ДК и ОШ свидетельствует о том, что процессы пе-

рекисного окисления липидов в желудке крысят разных возрастных групп значительно активируются. Последнее обусловлено, надо полагать, не только перестройкой экзокриноцитов в связи с увеличением их функции при переходе на дефинитивный тип питания, но и воздействием эндогенных факторов, образующихся у беременных при холестазе.

На увеличенные в гомогенате желудка показатели перекисного окисления липидов значительно реагируют факторы антиоксидантной защиты. Так, у 15-суточных опытных крысят при резко возрастающих показателях ДК и ОШ, содержание в гомогенате желудка  $\alpha$ -токоферола и активности каталазы существенно снижено. На 45-е сутки уменьшение содержания  $\alpha$ -токоферола менее значительное, а на 90-е практически возвращается к норме. Изменения активности каталазы, наоборот, оказались более чувствительными к изменениям в организме крысят, вызванным холестатическим состоянием матери. Так, активность каталазы, значительно сниженная у 15-суточных крысят, еще больше уменьшается на 45-е сутки и остается значительно сниженной и у 90-суточных.

Таким образом, установлено, что эндогенная интоксикация холестаза беременных, экспериментально вызванного в период фетогенеза, вызывает у родившегося потомства в ранние сроки (15 суток) постнатального онтогенеза уменьшение в крови общего числа лейкоцитов при увеличении среди них процентного содержания моноцитов. Увеличение при этом числа сегментоядерных нейтрофилов незначительное. Однако фагоцитарная активность последних снижена, о чем свидетельствует уменьшение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. Уменьшена и активность комплемента. Все это свидетельствует о том, что у крысят, родившихся в условиях холестаза, имеет место снижение неспецифической клеточной и гуморальной резистентности. Последнее и способствует нарушению в органах динамического прооксидантно-антиоксидантного равновесия. Подтверждением вышеизложенного является увеличение в гомогенате желудка диеновых конъюгатов, оснований Шиффа и

**Таблица 3** – Показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия в тканях желудка 15-, 45- и 90-суточных крысят, родившихся в условиях нормы и подпеченочного обтурационного холестаза матери

Сутки	Группы	ДК (н/моль/мл)	ОШ (ед/мл)	$\alpha$ -токоферол (мкмоль/л)	Каталаза (мольН <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /секНб)
15	Контроль	3,30±0,28	53,33±5,42	247,90±13,52	3,83±0,11
	Холестаз	12,42±0,73*	83,25±4,60**	207,90±5,19**	2,05±0,27*
45	Контроль	3,86±0,14	141,0±6,26	249,2±16,63	6,03±1,34
	Холестаз	6,91±0,08*	157,35±8,50	232,77±16,87	1,57±0,32*
90	Контроль	3,44±0,07	57,77±1,78	177,7±3,7	1,21±0,16
	Холестаз	5,72±0,44*	103,04±0,86*	174,58±0,85	0,80±0,02**

Примечание. Показатели достоверны: \* – < 0,001; \*\* – < 0,01.

уменьшение содержания  $\alpha$ -токоферола и активности каталазы. Вышеуказанные изменения, надо полагать, были основными факторами гибели опытных крысят в ранние сроки постнатального онтогенеза.

В последующие сроки развития увеличение числа лейкоцитов сопровождается увеличением среди них числа лимфоцитов при уменьшении моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов. Однако у опытных крысят более отчетливое, чем в контроле, увеличение фагоцитарного индекса, нежели фагоцитарного числа, сопровождается выраженными изменениями активности комплимента. Это свидетельствует о том, что с возрастом в организме опытных крысят активируется неспецифическая резистентность, притом более заметно неспецифическая гуморальная, нежели неспецифическая клеточная. Содержание при этом в гомогенате желудка ДК становится менее отчетливым, чем содержание ОШ. Становится менее наглядным снижение в гомогенате желудка и содержания  $\alpha$ -токоферола. Активность же каталазы при этом продолжает быть низкой. Напрашивается вывод, что с возрастом у крысят, родившихся в условиях холестаза, изменения крови, показателей неспецифической клеточной и гуморальной резистентности и компонентов прооксидантно-антиоксидантного равновесия в принципе становятся менее отчетливыми, но значимыми, что должно найти свое отражение в морфофункциональном состоянии всего организма и его органов.

#### Литература

1. Желнова, Т.Н. Влияние холестатического гепатоза беременных на исходы беременности и родов / Т.Н. Желнова, Е.Ю. Осадченко, О.Н. Линева // Гепатология сегодня: Тез. докл. 6 рос. конф., Москва, 2001 / Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 11 (прил. № 12). – С. 54.
2. Закревский, А.А. Беременность и роды при хронических заболеваниях печени и желчных путей / А.А. Закревский // Антенатальная охрана плода и профилактика перинатальной патологии: тез. докл. – Киев, 1979. – С. 98-99.
3. Кизюкевич, Л.С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазе / Л.С. Кизюкевич. – Гродно, 2005. – 219 с.
4. Кизюкевич, Л.С. Показатели метаболизма почек при экспериментальном холестазе и последующей хирургической декомпрессии желчных путей / Л.С. Кизюкевич, А.А. Туревский, Е.А. Шелесная // Морфология. – 2000. – Т. 11, № 3. – С. 56-57.
5. Леонова, Е.С. Метод определения кинетики активации системы комплемента / Е.С. Леонова, Р.В. Ляликова, Т.В. Косенкова // Лабораторное дело. – 1989. – № 12. – С. 21-23.
6. Мацюк, Я.Р. Особенности становления структурно-цитохимических свойств семенников потомства, родившегося в условиях холестаза / Я.Р. Мацюк // XI съезд Белорусского общества физиологов (21-22 сентября 2006). – Минск, 2006. – С. 88-89.
7. Мацюк, Я.Р. Морфофункциональные свойства яичников, яйцеводов, матки 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза / Я.Р. Мацюк, С.Я. Гудинович // Журн. ГрГМУ. – 2005. – № 4. – С. 46-49.
8. Мацюк, Я.Р. Показатели неспецифической клеточной и гуморальной резистентности, компонентов прооксидантно-антиоксидантного равновесия у потомства крыс, родившегося в условиях холестаза, экспериментально вызванного в период фетогенеза / Я.Р. Мацюк [и др.] // Журн. ГрГМУ. – 2007. – № 2. – С. 29-31.
9. Мацюк, Я.Р. Морфологические свойства органов пищеварительной и мочеполовой систем 45-суточных крысят, родившихся от самок, с экспериментально вызванным обтурационным холестазом / Я.Р. Мацюк [и др.] // Журн. ГрГМУ. – 2005. – № 2. – С. 31-35.
10. Мацюк Я.Р. Морфологические изменения фолликулов щитовидной железы в ранние сроки холестаза / Я.Р. Мацюк [и др.] // Весті АН Беларусі. – 1995. – № 2. – С. 96-100.
11. Фримель, Г. Иммунологические методы / Г. Фримель. – М.: Медицина. – 1987. – 472 с.
12. Хворик, Н.В. Вопросы дифференциации патологии печени у беременных / Н.В. Хворик, В.М. Циркунов // Актуальные вопросы гепатологии: матер. 7 междунар. симпози. гепатол. Беларуси. – Гродно, 2008. – С. 206-209.
13. Шехтман, М.М. Экстрагенитальная патология и беременность / М.М. Шехтман. – Л.: Медицина, 1987. – 296 с.
14. Шумскене, И. Гепатологические и акушерские аспекты внутрипеченочного холестаза беременных / И. Шумскене, Л. Купчинская, Д. Кондракене // Журн. Гастроэнтерол. – Санкт-Петербург, 2001. – № 1. – С. 12-14.
15. Aruoma, O.I. Antioxidant Methodology: in vivo and in vitro concepts / O.I. Aruoma, S.L. Cuppett. – 1997. – 340 p.
16. Furukawa, Y. Histological changes in the brain due to experimental obstructive jaundice / Y. Furukawa // Nippon. Geka Gakkai Zasshi. – 1991. – V. 92. – P. 37-45.
17. Gonzalez, M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies / M. Gonzalez, H. Reyes, M. Arrese // J. Hepatol. – 1989. – V. 19. – P. 84-90.
18. Kizschfink, M. Modern complement analysis / M. Kizschfink, T. Mollens // Clin. and Diagn. Lab. Immunol. – 2003. – № 6. – P. 982-989.
19. Plaza, F.S. Cholestasis intrahepatica del embarazo. Una enfermedad benigna / F.S. Plaza [et al.] // Rev. Esp. Entarm. Digest. – 19. – V. 88, № 1. – P. 809-811.
20. Rice-Evans, C.A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C.A. Rice-Evans, A.T. Diplock, M.S. Simons. – London, 1991. – 291 p.
21. Rioseco, A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case – control study of perinatal outcome / A. Rioseco [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – V. 170, № 3. – P. 890-894.
22. Sing, L. Zhongguo puwai sicu yu linchu ang zazhi / L. Sing, Ch. Yanbang, F. Xuesun // Clin. S. Bases anal. Clin. Seery. – 1998. – V. 5, № 3. – P. 148-149.

Поступила 09.03.10