

УДК [618.3-06-092.9:616.36-008.811.6-085.244]:612.11:577.125

Я. Р. МАЦЮК, Е. Ч. МИХАЛЬЧУК, В. В. ЗИНЧУК, М. В. ГОРЕЦКАЯ

**ВЛИЯНИЕ УРСОФАЛЬКА НА НЕСПЕЦИФИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У КРЫСЯТ,
РОДИВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА
(экспериментальное исследование)**

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

(Поступила в редакцию 12.04.2011)

Введение. Холестаз беременных наблюдается чаще всего в третьем триместре и сопровождается повышением в крови содержания прямого билирубина, увеличением активности щелочной фосфатазы, аминотрансфераз и особенно токсических гидрофобных желчных кислот (увеличение в 10–100 раз) [1, 2]. Последние ввиду высокой мобильной способности встраиваться в липидный комплекс мембран клеток могут оказывать значительное влияние не только на их структуру и функции, но и на органы в целом [3]. При этом уровень жирорастворимых витаминов А, D, Е, К снижается [1, 2]. Хотя сам холестаз жизни беременных не угрожает, он оказывает неблагоприятное воздействие на плод – вызывает преждевременные роды, которые, по данным разных авторов, в 4–40% случаев заканчиваются летальным исходом [4, 5]. Родившееся в условиях холестаза беременных потомство отличается сниженными массой тела и жизнеспособностью, задержкой физического развития организма и его органов, сопровождаемой торможением становления структурных и цитохимических свойств клеток их паренхимы при наличии деструктивных изменений в последних [6–9]. Помимо этого обнаруживается уменьшение в крови общего числа лейкоцитов, снижение неспецифической резистентности и увеличение в тканях перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10].

Несмотря на предпринятые попытки, механизм воздействия холестатического состояния матери на развивающееся потомство окончательно не выяснен. Не в полной мере проводится поиск препаратов, обладающих протективным воздействием на выявленные при холестазе изменения.

В связи с вышеизложенным была поставлена цель – изучить протективный эффект урсофалька (урсодезоксихолевой кислоты), успешно применяемого в клинике при внутрипеченочном холестазе беременных, на измененные показатели крови, резистентности и прооксидантно-антиоксидантного состояния тканей у потомства, родившегося в условиях экспериментального холестаза.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 72 крысятах 15-, 45- и 90-суточного возраста. Первую группу (холестаз) составили животные, родившиеся от матерей с экспериментально вызванным на 17-е сутки беременности подпеченочным обтурационным холестазом (31 крысенок); вторую группу (холестаз + урсофальк) составили крысята, матери которых с момента создания обтурационного подпеченочного холестаза и неделю спустя после родов находились под воздействием урсофалька, который вводили ежедневно перорально в утренние часы в дозе 50 мг/кг (26 крысят). Оптимальность доз и времени применения урсофалька у подопытных животных нами установлена экспериментально. В третью группу (контроль) вошли животные, родившиеся от матерей, которым на 17-е сутки беременности произведена лишь лапаротомия без перевязки общего желчного протока (15 крысят). Самки опытных и контрольных групп и родившиеся от них крысята находились в одинаковых условиях содержания.

При родах у самок опытных и контрольных групп подсчитывали число крысят в помете и оценивали их внешний вид, учитывали наличие мертворожденных, определяли к исходу 1, 5, 10, 15, 25, 35 и 45-х суток постнатального развития показатель выживаемости. На 15-, 45- и 90-е сутки после рождения крысят вводили в эфирный наркоз, осматривали, взвешивали и осуществляли забор крови и тканей желудка для гематологических, иммунологических и биохимических исследований. Экспериментальное исследование выполнено с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных.

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

Для оценки функциональных свойств нейтрофилов воспроизводили модель фагоцитоза. Тест-объектом служил штамм *Staphylococcus aureus* 209 P. Из 18–24-часовой культуры тест-объекта готовили взвесь в 0,85%-ном 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 °С в течение часа, делали мазки, которые фиксировали и окрашивали по Романовскому. При микроскопии под иммерсией определяли фагоцитарный индекс – процентное содержание фагоцитов, имеющих поглощенные частицы, по отношению к общему числу нейтрофилов; фагоцитарное число – среднее число фагоцитированных частиц на один фагоцит [12].

Функциональную активность комплемента определяли по количественной оценке гемолиза сенсibilизированных эритроцитов баранов комплементсодержащей сывороткой крови. Активность комплемента выражали количественно в гемолитических единицах СН 50 в 1 мкл сыворотки, вызывающей лизис 50% эритроцитов [13, 14].

В гомогенате тканей желудка контрольных и опытных крысят разных возрастных групп определяли концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) путем измерения их конъюгированных компонентов, образуемых из гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот, и уровень оснований Шиффа (ОШ), оцениваемый по интенсивности флуоресценции хлороформного экстракта при длине волны возбуждения 344 нм и длине волны эмиссии 440 нм на спектрофлуориметре F-4010 фирмы Hitachi [15]. Каталазную активность в тканях желудка оценивали по количеству израсходованной перекиси водорода, способной образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс, определяемый на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 410 нм [16]. Содержание α -токоферола определяли по интенсивности флуоресценции гептанового экстракта при длине волны возбуждения 292 нм и длине волны флуоресценции (эмиссии) 325 нм на спектрофлуориметре F-4010 [16].

Полученный цифровой материал обрабатывали методами параметрической статистики с применением компьютерной программы Statistica 8.0 для Windows.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных исследований установлено, что применение урсофалька самкам с момента моделирования у них подпеченочного обтурационного холестаза (с 17-х суток беременности) в сравнении с аналогичной группой без применения препарата существенно не влияло на число крысят в помете (8,1 и 8,6 соответственно), но значительно уменьшало показатель их гибели (14 и 38 соответственно). Однако дни гибели крысят в группах совпадали: в 1–5-е сутки – 12, с 15-х по 25-е сутки – 2 (24 и 14 погибших крысят в соответствующие сроки в группе с холестазом, 1 и 4 – в группе контроля соответственно). Полученные в группе с холестазом беременных данные существенно не отличались от результатов ранее проведенных исследований [9, 10, 17]. Однако следует отметить, что крысята опытной группы, находившиеся под воздействием урсофалька, были более упитанными и подвижными по сравнению с родившимися в условиях холестаза.

Как показали данные гематологических исследований крови крысят 15-, 45- и 90-суточного возраста опытных и контрольных групп (табл. 1), у 15-суточных крысят группы «холестаз + урсофальк» проявляется тенденция к увеличению сниженного эндогенной интоксикацией холестаза общего числа лейкоцитов. В дальнейшие сроки это явление прогрессировало и общее число лейкоцитов в крови достигало верхней границы нормы. Изменялся и качественный состав лейкоцитов, особенно со стороны сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. У 15-суточных

Т а б л и ц а 1. Показатели крови крысят разного возраста опытных и контрольных групп

| Группа | Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л | Лейкоцитарная формула, % | | | | | |
|----------------------|---|--------------------------|------------|-----------------|------------------|--------------|-------------|
| | | Базофилы | Эозинофилы | Нейтрофилы | | Моноциты | Лимфоциты |
| | | | | палочко-ядерные | пегменто-ядерные | | |
| 15-е сутки | | | | | | | |
| Холестаз + урсофальк | 4,8 ± 0,3* | 0 | 0,4 ± 0,2 | 0 | 11,4 ± 1,1* | 12,4 ± 1,9** | 75,8 ± 0,14 |
| Холестаз | 4,60 ± 0,23* | 0 | 0,4 ± 0,2 | 0,4 ± 0,2 | 16,8 ± 1,9 | 14,8 ± 1,3* | 67,6 ± 2,9 |
| Контроль | 6,54 ± 0,17 | 0,2 ± 0,2 | 0,6 ± 0,2 | 0,2 ± 0,2 | 16,2 ± 0,5 | 6,4 ± 0,6 | 76,4 ± 1,2 |
| 45-е сутки | | | | | | | |
| Холестаз + урсофальк | 8,22 ± 0,6 | 0 | 0,4 ± 0,2 | 0 | 17,4 ± 1,5 | 12,6 ± 1,3* | 69,6 ± 2,5 |
| Холестаз | 8,42 ± 0,68 | 0,2 ± 0,2 | 0,4 ± 0,2 | 0 | 15,8 ± 1,9 | 5,2 ± 0,9 | 78,4 ± 2,5 |
| Контроль | 6,88 ± 0,31 | 0,2 ± 0,2 | 0,6 ± 0,2 | 0 | 18,0 ± 0,4 | 4,2 ± 0,4 | 77,0 ± 0,5 |
| 90-е сутки | | | | | | | |
| Холестаз + урсофальк | 6,98 ± 0,93 | 0,2 ± 0,2 | 1,7 ± 0,2 | 0,3 ± 0,2 | 15,3 ± 2,4 | 8,2 ± 0,7 | 74,3 ± 2,5 |
| Холестаз | 6,90 ± 0,92 | 0,2 ± 0,2 | 3,2 ± 0,5* | 0,4 ± 0,2 | 14,8 ± 1,3 | 5,8 ± 0,7 | 75,6 ± 1,3 |
| Контроль | 5,82 ± 0,21 | 0 | 0,8 ± 0,3 | 0,4 ± 0,2 | 20,0 ± 1,8 | 7,8 ± 0,9 | 71,0 ± 2,4 |

П р и м е ч а н и е. Показатели достоверны в сравнении с контролем: * – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$.

крысят, родившихся в условиях холестаза и находившихся под воздействием урсофалька, отмечалось резкое уменьшение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов. На 45-е и 90-е сутки намечалась тенденция к нормализации их количества, измененного холестатическим состоянием. Процентное содержание моноцитов в крови крысят при воздействии урсофалька во все сроки исследований было увеличено. Процентное содержание базофилов и эозинофилов в крови крысят этой группы практически не изменялось. Исключение составляли 90-суточные крысята, у которых отмечалась тенденция к увеличению числа эозинофилов. Кроме того, введение урсофалька оказывало нормализующий эффект и на измененное холестатическим состоянием процентное содержание в крови лимфоцитов.

Анализ результатов иммунологических исследований и их сопоставление (табл. 2) с показателями измененной в ходе экспериментов картины крови, показал, что введение урсофалька самкам с момента моделирования у них состояния холестаза вызывало у 15-дневных крысят, несмотря на уменьшение у них процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов, увеличение ранее сниженных фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа. В этих условиях возрастала и активность комплемента, сниженная в результате эндогенной интоксикации продуктами холестаза, что сопровождалось нормализацией в крови содержания лимфоцитов (табл. 1, 2).

На 45-е и 90-е сутки у крысят группы «холестаз» сниженное под воздействием примененного урсофалька процентное содержание в крови сегментоядерных нейтрофилов сопровождалось ростом фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и активности комплемента (табл. 2). Урсофальк в этих условиях оказывал нормализующий эффект и на содержание в крови лимфоцитов. Вышеизложенное свидетельствует о том, что урсофальк, вводимый самкам в состоянии холестаза, в значительной мере увеличивает у 15-, 45- и 90-суточного потомства сниженную холестатической интоксикацией клеточную и гуморальную резистентность, что укрепляет защитные силы организма. Вероятно, немаловажную роль в этом комплексе играет повышенное во все сроки исследований процентное содержание моноцитов и нормализация количества лимфоцитов. Изменения в этих условиях со стороны базофилов и эозинофилов незначительны, хотя подчинены выявленной нами закономерности нормализации.

Согласно представленным в табл. 3 результатам исследований прооксидантно-антиоксидантного состояния тканей желудка крысят, введение урсофалька беременным самкам с момента создания у них подпеченочного обтурационного холестаза приводит у родившегося потомства

Т а б л и ц а 2. Показатели неспецифической клеточной и гуморальной резистентности организма крысят опытных и контрольных групп

| Группа | Фагоцитарный индекс, % | Фагоцитарное число, усл. ед. | Активность комплемента | |
|----------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|----------------|
| | | | log | СН 50 (ед) |
| 15-е сутки | | | | |
| Холестаз + урсофальк | 75,6 ± 3,8 | 8,64 ± 0,79 | 3,4 ± 0,24 | 56,7 ± 4,1 |
| Холестаз | 67,40 ± 0,81* | 8,04 ± 0,18 | 1,90 ± 0,19* | 31,74 ± 3,11** |
| Контроль | 72,60 ± 1,29 | 8,40 ± 0,60 | 3,10 ± 0,24 | 50,10 ± 5,28 |
| 45-е сутки | | | | |
| Холестаз + урсофальк | 76,0 ± 2,21 | 9,72 ± 0,56 | 3,4 ± 0,25* | 56,76 ± 4,88* |
| Холестаз | 73,6 ± 2,58 | 8,84 ± 0,48 | 2,70 ± 0,12* | 45,06 ± 2,06* |
| Контроль | 75,60 ± 1,50 | 8,80 ± 0,22 | 1,75 ± 0,44 | 25,25 ± 2,40 |
| 90-е сутки | | | | |
| Холестаз + урсофальк | 69,83 ± 2,01 | 9,73 ± 0,40*** | 2,78 ± 0,21*** | 42,57 ± 9,69 |
| Холестаз | 67,60 ± 1,47 | 8,26 ± 0,30 | 2,20 ± 0,20 | 36,72 ± 3,30 |
| Контроль | 69,60 ± 1,21 | 7,74 ± 0,60 | 2,0 ± 0,16 | 33,5 ± 3,32 |

П р и м е ч а н и е. Показатели достоверны в сравнении с контролем: * – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,05$.

к заметному уменьшению в гомогенате желудка содержания ДК во все исследуемые сроки, причем у 45- и 90-суточных опытных крысят оно даже ниже нормы. Это свидетельствует о том, что на 15-, 45- и 90-е сутки после рождения урсофальк в значительной мере снижает в органах потомства увеличенную эндогенной интоксикацией холестаза беременных активность процессов ПОЛ. Изменения в гомогенате желудка содержания ОШ носили аналогичный характер. Изменились и показатели антиоксидантной защиты. Содержание α -токоферола в гомогенате желудка 15-суточных крысят группы «холестаз + урсофальк» снижалось, у 45-суточных – проявлялась тенденция к его увеличению, а на 90-й день после рождения этот показатель достигал контрольных значений. Изменения активности каталазы были подчинены аналогичной закономерности, но носили более выраженный характер. Сниженная под воздействием урсофалька активность каталазы у 15-суточных крысят группы «холестаз» возрастала и достигала уровня значений контроля, а на 90-е сутки даже превышала их (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния в тканях желудка 15-, 45- и 90-суточных крысят опытных и контрольных групп

| Группа | Диеновые конъюгаты, н/моль/мл | Основания Шиффа, ед/мл | α -Токоферол, мкмоль/л | Каталаза, моль H_2O_2 /с Нб |
|----------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 15-е сутки | | | | |
| Холестаз + урсофальк | 5,3 ± 0,33* | 103,73 ± 14,64** | 190,38 ± 8,06** | 3,98 ± 0,13 |
| Холестаз | 12,42 ± 0,73* | 83,25 ± 4,60** | 207,90 ± 5,19** | 2,05 ± 0,27* |
| Контроль | 3,30 ± 0,28 | 53,33 ± 5,42 | 247,90 ± 13,52 | 3,83 ± 0,11 |
| 45-е сутки | | | | |
| Холестаз + урсофальк | 2,98 ± 0,14* | 105,6 ± 3,41* | 239,22 ± 2,81 | 2,07 ± 0,05 |
| Холестаз | 6,91 ± 0,08* | 157,35 ± 8,50 | 232,77 ± 16,87 | 1,57 ± 0,32* |
| Контроль | 3,86 ± 0,14 | 141,0 ± 6,26 | 249,2 ± 16,63 | 6,03 ± 1,34 |
| 90-е сутки | | | | |
| Холестаз + урсофальк | 2,68 ± 0,13* | 65,22 ± 0,67* | 173,2 ± 3,79 | 2,33 ± 0,03* |
| Холестаз | 5,72 ± 0,44* | 103,04 ± 0,86* | 174,58 ± 0,85 | 0,80 ± 0,02** |
| Контроль | 3,44 ± 0,07 | 57,77 ± 1,78 | 177,7 ± 3,7 | 1,21 ± 0,16 |

П р и м е ч а н и е. Показатели достоверны в сравнении с контролем: * – $P < 0,001$; ** – $P < 0,01$.

Заключение. В ходе проведенных исследований установлено, что ежедневный прием беременными самками с момента моделирования у них подпеченочного обтурационного холестаза урсофалька до родов и неделю спустя оказывает у родившегося потомства выраженный протективный эффект на изменения, вызванные эндогенной интоксикацией холестаза беременных. Причем этот эффект наиболее выражен у потомства на 15-е сутки после рождения, т. е. когда след интоксикационного воздействия продуктов холестатического состояния матери на потомство весьма отчетлив [10]. Не исключено, что последние воздействуют на родившееся потомство и через молоко матери.

При применении урсофалька у родившегося в условиях холестаза потомства имеет место увеличение в крови общего числа лейкоцитов, преимущественно за счет роста процентного содержания моноцитов и лимфоцитов. Несмотря на менее значимый при этом рост количества сегментоядерных нейтрофилов, их функциональная активность возрастает, что подтверждается данными увеличения фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. На 45-е сутки наблюдается повышение системы комплемента, а на 90-е – повышается поглотительная способность фагоцитов, что свидетельствует о способности урсофалька в условиях холестаза матери в значительной мере восстанавливать сниженную у родившегося потомства неспецифическую клеточную и гуморальную резистентность. Аналогичной закономерности подвержены показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния. Резкое увеличение в гомогенате желудка потомства, родившегося в условиях холестаза, содержания ДК и ОШ при воздействии урсофалька снижается, что особенно выражено у крысят опытной группы на 15-е сутки после рождения, в то время как активность каталазы возрастает при сохраняющихся низких показателях содержания α -токоферола. В дальнейшие сроки показатели ПОЛ продолжают снижаться, а показатели антиоксидантной защиты нормализуются. Все это свидетельствует о том, что введение урсофалька у потомства, родившегося в условиях холестаза беременных, способствует нормализации нарушенного в тканях его органов прооксидантно-антиоксидантного состояния.

На основании изложенного выше становится очевидным, что применение урсофалька самкам с холестазом во время беременности в значительной мере оказывает протективный эффект на измененное эндогенной интоксикацией холестаза общее количество лейкоцитов, процентное содержание их клеточного состава у родившегося потомства, что сопровождается активацией сниженной неспецифической клеточной и гуморальной резистентности и восстановлением нарушения прооксидантно-антиоксидантного состояния тканей органов. Все это способствует снижению показателя гибели родившегося в условиях холестаза потомства и уменьшению гипотрофических изменений его органов, что находит подтверждение в ранее проведенных исследованиях [17].

При анализе данных литературы и сопоставлении их с результатами исследования становится очевидным, что протективный эффект урсофалька обусловлен изменением в организме беременных с экспериментальным холестазом пула желчных кислот [18, 19]. Из-за конкурентного связывания рецепторами подвздошной кишки перорально применяемой безвредной гидрофильной урсодезоксихолевой кислоты происходит увеличение ее содержания в организме (до 60%). Пул же токсических гидрофобных желчных кислот, наоборот, снижается. При этом более чем у 67% больных наблюдается уменьшение кожного зуда, нормализация биохимических показателей крови [20]. Увеличение при этом более чем в 3 раза трансплацентарного переноса приводит к уменьшению в организме плода, развивающегося в этих условиях, увеличенного количества токсических желчных кислот [2]. Увеличенное содержание урсодезоксихолевой кислоты, способной стабилизировать клеточные мембраны, повышает устойчивость к неблагоприятным факторам [30] и оказывает, на наш взгляд, протективный эффект на изменения в организме плода, развивающегося в условиях холестаза.

Литература

1. Шехтман М. М. Экстрагенитальная патология и беременность. Л., 1987.
2. Ожерайтене В., Лиштванене Д. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2002. № 4. С. 33–35.
3. Ганиткевич Я. В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма. Киев, 1980.
4. Закревский А. А. // Антенатальная охрана плода и профилактика перинатальной патологии: тез. докл. Киев, 1979. С. 98–99.

5. Plaza F. S., Diaz P. J., Pardo O. et al. // *Revol. Esp. Entarm. Digest.* 1996. Vol. 88, N 1. P. 809–811.
6. Михальчук Е. Ч. // *Журн. ГрГМУ.* 2007. № 2. С. 43–45.
7. Мацюк Я. Р., Кизюкевич Л. С., Михальчук Е. Ч. и др. // *Журн. ГрГМУ.* 2005. № 2. С. 31–35.
8. Мацюк Я. Р., Гудинович С. Я., Кизюкевич Л. С. // *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* 2008. № 99. С. 104.
9. Мацюк Я. Р., Барабан О. В., Емельянчик С. В. // *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* 2010. № 1. С. 11–17.
10. Мацюк Я. Р., Михальчук Е. Ч., Зинчук В. В., Горецкая М. В. // *Журн. ГрГМУ.* 2010. № 2. С. 24–27.
11. Кизюкевич Л. С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазах. Гродно, 2005.
12. Фримель Г. Иммунологические методы. М., 1987.
13. Леонова Е. С., Ляликова Р. В., Косенкова Т. В. // *Лаб. дело.* 1989. № 12. С. 21–23.
14. Kizschfink M., Mollenes T. // *Clin. and Diagn. Lab. Immunol.* 2003. N 6. P. 982–989.
15. Rice-Evans C. A., Diplock A. T., Simons M. S. *Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research.* L., 1991.
16. Агуома О. I., Сурретт С. L. *Antioxidant Methodology: in vivo and in vitro concepts.* 1997.
17. Мацюк Я. Р., Карчевский А. А., Михальчук Е. Ч. // *Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології: матер. наук. симпозиума.* Чернівці, 2007. С. 115–116.
18. Ларионова Л. Г. // *Мед. новости.* 1998. № 8. С. 12–16.
19. Mitsujschi H. // *J. Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1999. Vol. 263, N 2. P. 537–542.
20. Хворик Н. В., Циркунов В. М. // *Актуальные вопросы гепатологии: материалы 7-го междунар. симпозиума гепатологов Беларусі.* Гродно, 2008. С. 206–208.

Ya. R. MATSIUK, E. Ch. MIKHALCHUK, V. V. ZINCHUK, M. V. GORETSKAYA

**EFFECT OF URSOFALK ON NONSPECIFIC RESISTANCE AND LIPID PEROXIDATION
IN THE RATS BORN IN CHOLESTASIS CONDITIONS (EXPERIMENTAL STUDY)**

Grodno State Medical University, Belarus

Summary

The experiment on 72 rats using hematological, immunological, biochemical and statistical methods has shown that 50mg/kg ursofalk administered daily to pregnant rats since the onset of simulated subhepatic obturational cholestasis (the 17th day of gestation) before birth and a week after, causes in the 15-, 45- and 90-days offspring positive effect on the deviated by the cholestatic intoxication blood characteristics, restores the decreased nonspecific cellular and humoral resistance of the organism and prooxidant-antioxidant misbalance in the tissues of the offspring.