



ВЛИЯНИЕ ПОДПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ НА РАЗВИТИЕ ПОЧЕК У ПОТОМСТВА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

Е. Ч. Михальчук, С. М. Зиматкин

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Установлено, что холестаз матери во время беременности оказывает отрицательное воздействие на структуру почек потомства 1-го поколения. Возникнут ли изменения в органах мочевыделительной системы у потомства 2-го поколения – неизвестно.

Цель исследования – установить особенности развития почек потомства 2-го поколения от крыс с холестазом, вызванным во время беременности.

Материал и методы. Крысята 2-го поколения 15- 45- и 90-суточного возраста, родившиеся от самцов и самок, развивавшихся в условиях холестаза матери. В эксперименте использовали хирургический, соматометрический, гистологический, морфометрический и статистический методы исследования.

Результаты. Холестаз матери, вызванный на 17-е сутки беременности (период активного фетогенеза) приводит к структурным изменениям почек потомства 2-го поколения. Последние заключаются в снижении массы почек опытных животных, уменьшении ширины их коркового вещества, снижении диаметра извитых канальцев проксимальных и дистальных отделов нефронов, появлении структурных нарушений в эпителиоцитах канальцевых отделов. Гипопластические изменения в нефронах почек сохраняются вплоть до 90-х суток постнатального развития опытных животных.

Выводы. Холестаз матери индуцирует гипопластические аномалии почек у потомства 2-го поколения крыс.

Ключевые слова: холестаз, постнатальный онтогенез, беременность, потомство 1-го и 2-го поколения, почки, нефрон, крысы.

INFLUENCE OF MATERNAL SUBHEPATIC CHOLESTASIS ON KIDNEY DEVELOPMENT IN SECOND-GENERATION OFFSPRING

E. Ch. Mikhalchuk, S. M. Zimatkin

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Maternal cholestasis of pregnancy was found to have a negative effect on the kidney structure of first-generation offspring. It is not known whether changes in the urinary system will occur in second-generation offspring.

Objective. To establish the peculiarities of kidney development in second-generation offspring from rats with cholestasis of pregnancy.

Material and methods. Second generation 15-, 45- and 90-day-old rats born from males and females developed in maternal cholestasis. Surgical, somatometric, histological, morphometric and statistical methods of research were used in the experiment.

Results. Maternal cholestasis induced on the 17th day of pregnancy leads to structural changes in the kidneys of second-generation offspring. These changes include a decrease in the weight of kidneys of experimental animals, a decrease in the width of their cortical substance, a decrease in the diameter of convoluted proximal and distal tubules of nephrons and the development of structural abnormalities in the epitheliocytes of tubule sections. Hypoplastic changes in renal nephrons persist up to 90 days of postnatal development of animals.

Conclusions. Maternal cholestasis induces hypoplastic abnormalities in the kidneys of second-generation rats.

Keywords: cholestasis, postnatal ontogenesis, pregnancy, first and second-generation offspring, kidneys, nephron, rats.

Автор, ответственный за переписку

Михальчук Елена Чеславовна, канд. биол. наук, доцент,
Гродненский государственный медицинский университет,
e-mail: milena65198@gmail.com

Corresponding author:

Mikhalchuk E. Ch., PhD (Biology); Associate Professor,
Grodno State Medical University,
e-mail: milena65198@gmail.com

Для цитирования: Михальчук, Е. Ч. Влияние подпеченочного холестаза матери на развитие почек у потомства второго поколения / Е. Ч. Михальчук, С. М. Зиматкин // Гепатология и гастроэнтерология. 2023. Т. 7, № 2. С. 135-140. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-2-135-140>

For citation: Mikhalchuk ECh, Zimatkin SM. Influence of maternal subhepatic cholestasis on kidney development in second generation offspring. Hepatology and Gastroenterology. 2023;7(2):135-140. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2023-7-2-135-140>

Введение

Ранее проведенными исследованиями установлено, что подпеченочный обтурационный холестаз матери, вызванный во время беремен-

ности, оказывает неблагоприятное воздействие на потомство первого поколения, его физическое развитие и органогенез [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Особенно при этом страдают половые железы

[7], что приводит к снижению оплодотворяющей способности у 42,3% самцов и 83,3% самок [8]. Полученное от этих животных потомство второго поколения отличалось меньшей массой, отставанием показателей ее прироста, задержкой физического развития, а также снижением абсолютной и относительной массы многих органов [9]. Нарушаются ли при этом структурные особенности нефронов почек, играющих важную роль в фильтрации крови, осморегуляции, выведении продуктов метаболизма, эндокринной и других важных функциях организма, неизвестно, что и послужило целью настоящего исследования.

Цель исследования – установить особенности развития почек потомства 2-го поколения от крыс с холестазом, вызванным во время беременности.

Материал и методы

Исследования проведены на 30 крысятах второго поколения. Опытную группу составили крысята, родившиеся от самок и самцов (первое поколение), которые развивались в условиях экспериментального моделируемого подпеченочного обтурационного холестаза матери на 17-е сутки беременности [10]. Другая группа крысят, рожденных от самок и самцов, развивавшихся в обычных условиях вивария, составляли контрольную группу. Все животные находились в стандартных условиях вивария с соблюдением требований гуманного обращения с лабораторными животными.

Масса опытных самок первого поколения – 180-220 г, самцов – 220-240 г. Аналогичные показатели массы были и у контрольных животных.

В вечернее время опытных самцов 1-го поколения подсаживали к опытным самкам 1-го поколения. В это же время проводили подсадку у контрольных животных. В утренние часы у самок контрольной и опытной групп брались влагалищные мазки и день обнаружения в них спермиев считали первым днем беременности. Крысята, полученные от самок и самцов крыс первого поколения, развивавшихся в условиях холестаза матери, составили опытную группу второго поколения. Крысята, родившиеся от крыс, развивавшихся в стандартных условиях вивария, составили контрольную группу.

Для исследования на 15-, 45- и 90-е сутки из каждого помета крыс опытной и контрольной групп забирали по 1-2 крысенка и после 12-часового голодания подвергали легкому эфирному наркозу. После взвешивания, декапитации и лапаротомии забирали материал почек, фиксировали в жидкости Карнуа, заключали в парафин по принципу «контроль-опыт». Изготовленные на микротоме «LeicaPM 2125 RTS» парафиновые срезы толщиной 5 мкм после окраски гематоксилином и эозином использовали для про-

ведения гистологических и морфометрических исследований [11].

Изучение гистологических препаратов осуществляли с использованием микроскопа Axioscop 2 plus [Zeiss, Германия], оснащенного цифровой камерой Leica DFC 320 (Leica, Германия), программы ImageWarp (Bit Flow, USA). Иллюстративный материал получали с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия) со встроенной видеокамерой Axio Cam MKC 5 Vision Gmb H (Zeiss, Германия) при разных увеличениях объектива. Размеры микроструктур почек выражали в микрометрах (мкм).

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, серийный номер 31415926535897) с применением описательной статистики. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили, используя графические методы (построение гистограммы относительных частот, кривой плотности нормального распределения с выборочным средним, выборочной дисперсией в качестве параметров и графика распределения на «нормальной вероятностной бумаге»), а также количественные методы (критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерий Шапиро – Уилка, коэффициенты асимметрии и эксцесса). Так как по результатам исследования была получена большая выборка данных и они имели нормальное распределение, анализ проводили методами параметрической статистики. Для обработки данных использовался двухсторонний непарный t-критерий Стьюдента [12]. Различия считались статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ($p < 0,05$). Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Проведенными исследованиями установлено, что при спаривании опытных самцов с опытными самками (первое поколение, группа «Холестаз») была 100% оплодотворяемость. Однако у опытных самок по сравнению с контрольными имело место удлинение сроков беременности. Так, у контрольных самок на 22-й день беременности роды происходили у 80%, а на 23-й день – у 20%, в опытной группе, соответственно, на 22-й день роды произошли у 33% самок, на 23-й день – у 67%. Сброса беременности не было.

Показатели прироста массы беременных крыс опытной группы существенно не отличались от таковых в контроле (табл. 1).

Однако число родившихся крысят (из расчета на 1 самку) в контрольной группе составило 9,8 крысенка, в опытной – 8,3. При этом крысята в опытной группе отличались пониженной жизнеспособностью: у одной самки было 2 мерт-

Таблица 1. – Прирост массы крыс во время беременности**Table 1.** – Weight gain of rats during pregnancy

Группы	Сроки беременности (сутки) гр.						
	1	10	%	17	%	22	%
Контроль	192,7±5,1	214,7±2,62	11,7	233,2±5,1	21,3	247,8±2,6	28,9
Холестаэ	195,7±4,1	214,8±4,9	9,7	236,4±3,9	21,0	251,0±3,8	28,4

Таблица 2. – Прирост массы крысят после рождения**Table 2.** – Weight gain of rat pups after birth

Группы	Сутки				
	1	5	10	15	25
Контроль	4,42±0,20	6,89±0,66	10,03±0,66	16,03±0,73	24,3±0,40
Холестаэ	4,17±0,28	6,18±0,28	10,17±0,99	14,11±0,99	20,99±0,66 *

Примечание: * – $p < 0,005$, по сравнению с контролем этого же возраста

ворожденных, у двух крыс, соответственно, 2 и 8 крысят с низкой физической активностью, у 1 крысы к 15-м суткам остался один крысенок, все остальные погибли. Оставшиеся опытные крысята группы «Холестаэ» отставали в приросте массы и в физическом развитии (табл. 2).

При изучении гистологических препаратов почек и проведении морфометрического анализа структур почечных телец и проксимальных канальцев нефронов у животных контрольной группы патологических изменений не выявлено (рис. 1 А). При изучении гистологических препаратов почек и проведении морфометрического анализа структур почечных телец и проксимальных канальцев нефронов у животных контрольной группы патологических изменений не выявлено (рис. 1 А).

В почках 15-суточных опытных крысят второго поколения отмечалось уменьшение ширины коркового вещества, снижение в нем численной плотности почечных телец всех типов нефронов при увеличении среди них структурно-измененных форм. Встречались почечные тельца с фрагментированными сосудистыми клубочками,

запустевающие, с явлениями кариопикноза, с единичными клеточными элементами (рис. 1Б, 2).

Сосудистые клубочки (СК) этих телец были представлены довольно плотно расположенными скоплениями подоцитов, мезангиоцитов и эндотелиоцитов. В большинстве СК ядра подоцитов имели округлую, реже овальную форму, мезангиоцитов – округлую и больших размеров, а эндотелиоцитов – уплощенную. В сосудистых клубочках субкапсулярных почечных телец ядра клеток располагались очень компактно, в виде конгломератов, где сложно определить тип клеточных элементов.

Наблюдались небольшое расширение просветов перитубулярных гемокапилляров и лимфоцитарная инфильтрация межканальцевого интерстиция. Менее развита и канальцевая система в нефронах почек 15-суточных опытных крысят (табл. 3).

В проксимальных извитых канальцах наиболее дифференцированы те участки, которые находятся вблизи уже сформированных почечных телец. Их эпителиоциты, в отличие от таковых

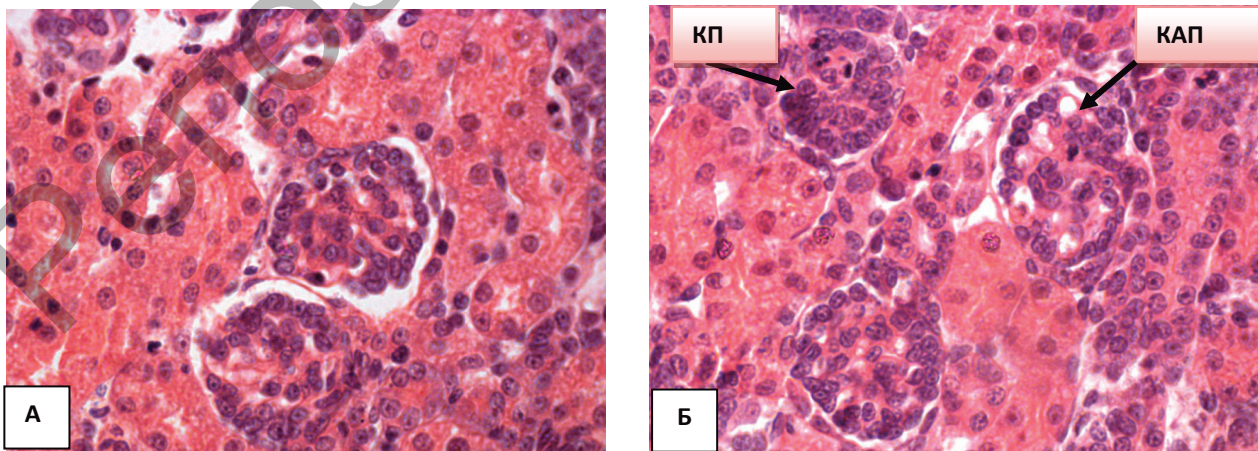


Рисунок 1. – Общий вид почечных телец в корковом веществе почек 15-дневных крысят контрольной (А) и опытной (Б) групп. Видны расширенные гемокапилляры (КАП) и явления кариопикноза (КП) в сосудистых клубочках почек опытных 15-суточных крысят. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200
Figure 1. – General view of renal tubules in the cortical substance of the kidneys of 15-day-old rats of the control group (A) and experimental groups (B). Dilated haemocapillaries and karyopyknosis phenomena in vascular tubules of kidneys of experimental 15-day-old rats can be seen. Haematoxylin and eosin staining. $\times 200$

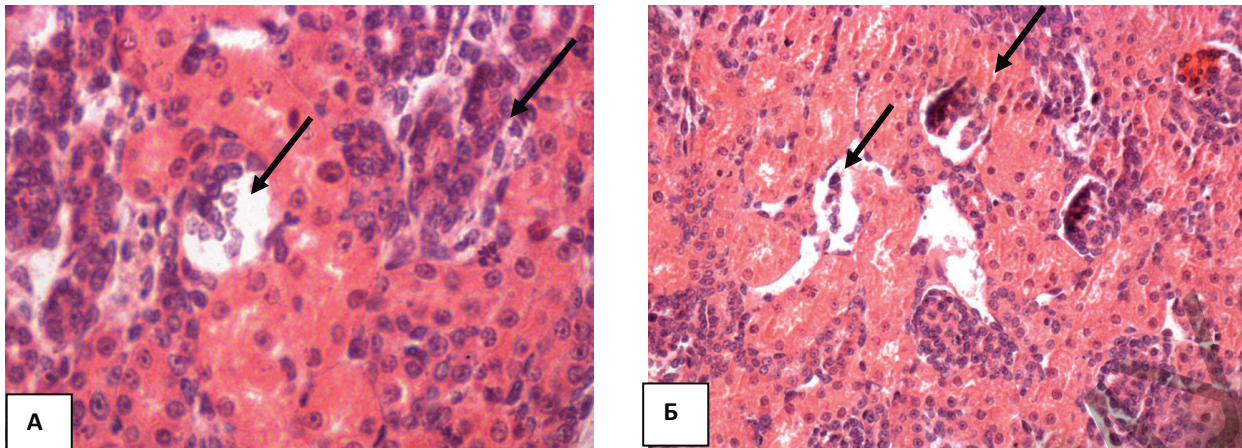


Рисунок 2. – Деструктивные изменения в сосудистых клубочках почек 15-дневных опытных животных (показаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. А – Ув. 100; Б – Ув. 200
Figure 2. – Destructive changes in vascular tubules of kidneys of 15-day experimental animals (shown by arrows). Haematoxylin and eosin staining. A – $\times 100$; B – $\times 200$

в контроле, отличаются низкопризматическим эпителием с выраженной оксифилией цитоплазмы. В некоторых канальцах в апикальном отделе эпителиоцитов иногда просматривается щеточная каемка. Ядра эпителиоцитов овальной или округлой формы, расположены очень плотно, с мелкогранулярным хроматином и четко выделяющимся ядрышком. В базальном отделе цитоплазмы данных эпителиоцитов проксимальных отделов часто встречаются явления микровакуолизации. Сами проксимальные извитые канальцы короткие и прямолинейные, их извитость вокруг почечных телец выражена слабо. Кроме того, в эпителиоцитах канальцев гораздо реже, чем в контроле, обнаруживаются фигуры митоза.

При изучении почек 45-суточных опытных крысят второго поколения обнаружена тенденция к отставанию прироста массы органа (табл. 4).

В корковом веществе почек встречались деформированные почечные тельца с явлениями кариопикноза в структурных компонентах сосудистых клубочков.

Морфометрические показатели диаметра извитых канальцев проксимальных отделов неф-

ронов были ниже, чем у контрольных крысят. Отмечалось уменьшение высоты каемчатых эпителиоцитов и диаметров их ядер. В большей степени, чем в предыдущие сроки исследования, были выражены явления вакуолизации в эпителиоцитах канальцев проксимального отдела (рис. 3). Щеточная каемка в апикальных отделах эпителиоцитов была выражена слабее, чем у контрольных животных.

При исследовании почек 90-суточных опытных крысят второго поколения, родители которых (первое поколение) были рождены от самок с обтурационным холестазом, также обнаружено снижение массы органа контроле и уменьшение морфометрических показателей ширины коркового вещества (табл. 5).

В корковом веществе почек опытных крысят наблюдались структурно-измененные формы почечных телец, как корковых, так и юкстамедуллярных нефронов (рис. 4). Во многих из них сосудистые клубочки представлены в виде фрагментов со спавшимися гемокапиллярами или в виде конгломератов ядер, обладающих слабо базофильными свойствами. Встречались и почечные тельца с расширенными капиллярами в

Таблица 3. – Морфометрические показатели структур почек 15-суточных крысят второго поколения (мкм, $M \pm m$)

Table 3. – Morphometric indices of kidney structures of 15-day-old second generation rats (μm , $M \pm m$)

Показатели	Контроль	Опыт
Масса почек (мг)	87,50 \pm 1,02	65,02 \pm 1,12*
Ширина коркового вещества	498,24 \pm 2,45	425,23 \pm 2,19*
Диаметр проксимальных извитых канальцев	16,24 \pm 0,17	13,34 \pm 0,23*
Высота их каемчатых эпителиоцитов	4,85 \pm 0,07	4,35 \pm 0,08
Диаметр ядер эпителиоцитов	3,58 \pm 0,06	3,18 \pm 0,03*
Диаметр дистальных извитых канальцев	10,1 \pm 0,05	9,38 \pm 0,04*
Высота эпителиоцитов дистальных извитых канальцев	3,70 \pm 0,1	3,38 \pm 0,04*
Диаметр их ядер	3,49 \pm 0,08	3,19 \pm 0,01*

Примечание: * – $p < 0,05$, по сравнению с контролем

Таблица 4. – Морфометрические показатели канальцевых структур нефронов 45-суточных контрольных и опытных животных (M±m, мкм)

Table 4. – Morphometric indices of tubule structures of nephrons of 45-day-old control and experimental animals (M±m, μm)

Показатели	К	О
Масса почек (мг)	339,08±3,14	329,28±2,06
Ширина коркового вещества	930,23±6,19	834,22±2,45*
Диаметр проксимальных извитых канальцев	16,33±0,23	14,43±0,17
Высота их каемчатых эпителиоцитов	4,88±0,06	4,31±0,07
Диаметр ядер эпителиоцитов	3,54±0,03	3,22±0,06
Диаметр дистальных извитых канальцев	12,1±0,03	10,23±0,03*
Высота их эпителиоцитов	3,85±0,01	3,64±0,04*
Диаметр их ядер	3,22±0,08	3,12±0,01*

Примечание: * – различия показателей достоверны, p<0,05

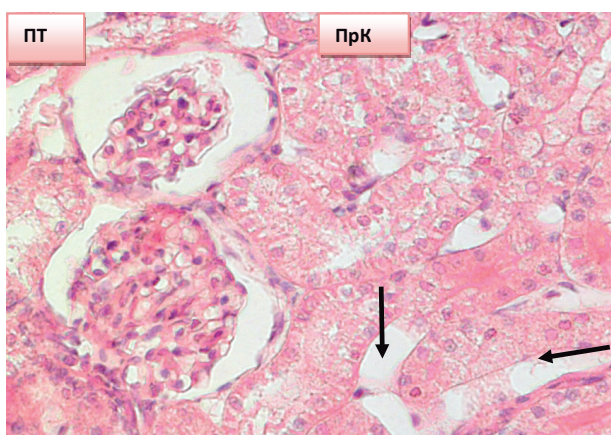


Рисунок 3. – Вакуолизация в эпителиоцитах проксимальных отделов нефронов (ПрК), расширение перитубулярных гемокapилляров (показано стрелками), полиморфизм почечных телец (ПТ) в корковом веществе почек 45-суточных опытных животных. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.
Figure 3. – Vacuolisation in epitheliocytes of proximal nephron epithelial sections (PrK), dilation of peritubular haemocapillaries (shown by arrows), polymorphism of renal tubules (RT) in the renal cortex of 45-day-old experimental animals. Haematoxylin and eosin staining. ×400

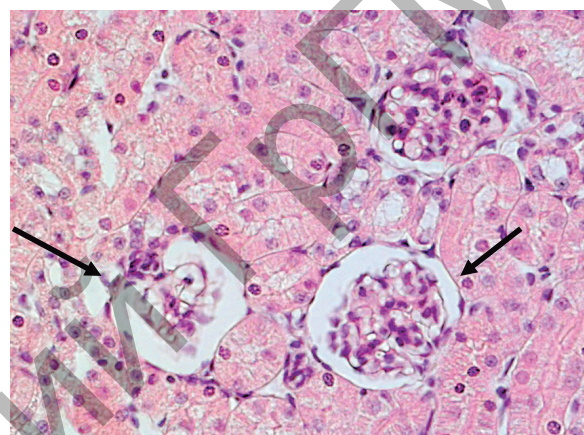


Рисунок 4. – Структурно-измененные почечные тельца (показаны стрелками), расширение гемокapилляров в почках опытных 90-суточных крысят второго поколения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.
Figure 4. – Structurally altered renal tubules (shown by arrows), dilation of haemocapillaries in the kidneys of experimental 90-day-old rats of the second generation. Haematoxylin and eosin staining. ×400

Таблица 5. – Морфометрические показатели структур почек 90-суточных контрольных и опытных животных (M±m, мкм)

Table 4. – Morphometric indicators of kidney structures of 90 daily control and experimental animals (M±m, μm)

Показатели	К	О
Масса почек (мг)	627,14±2,33	494,03±2,12*
Ширина коркового вещества	1525,11±16,08	822,22±8,83*
Диаметр проксимальных извитых канальцев	24,11±0,34	21,51±0,32*
Высота их каемчатых эпителиоцитов	8,25±0,14	6,34±0,11*
Диаметр ядер эпителиоцитов	3,89±0,06	3,51±0,03*
Диаметр извитых канальцев дистальных отделов	16,72±1,04	14,08±0,41*
Высота эпителиоцитов канальцев дистальных отделов	5,58±0,08	4,32±0,07*
Диаметр их ядер	4,08±0,03	3,72±0,01*

Примечание: * – различия показателей достоверны, p<0,05

сосудистых клубочках, широкой капсулой и малым количеством клеточных элементов. Наблюдалась также лимфоцитарная инфильтрация межканальцевой интерстициальной ткани.

Диаметр извитых канальцев проксимальных

отделов корковых нефронов были ниже, чем у контрольных 90-суточных крысят. Отмечалось уменьшение высоты каемчатых эпителиоцитов и диаметров их ядер (табл. 5). Щеточная каемка в апикальных отделах эпителиоцитов была выражена слабее, чем у контрольных животных.

Аналогичные изменения наблюдались и в канальцах дистальных отделов нефронов почек опытных животных (табл. 5).

Выводы

Обтурационный подпеченочный холестаз, экспериментально вызванный у самок на 17-е сутки беременности, оказывает отрицательное воздействие как на потомство первого, так и второго поколения. Об этом свидетельствует удлинение сроков беременности, уменьшение числа

крысят в помете, рождение мертвых животных, гибель их в течение раннего постнатального периода и задержка их физического развития.

У опытных животных наблюдаются отставание роста показателей массы почек, структурные нарушения ее паренхимы во все изученные сроки постнатального развития (15-, 45- и 90-е сутки после рождения). Выявленные изменения в большей степени затрагивают структуры почечных телец корковых нефронов и эпителиоциты канальцев проксимальных отделов нефронов.

References

- Duduk NI, Zimatkin SM. Holestaz beremennyh i jego posledstvija dlja materi i potomstva [Pregnancy cholestasis and its consequences for mother and posterity]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2011;1(33):3-6. edn: QANDJN. (Russian).
- Matsyuk YaR, Mihalachuk ECh, Mozhejko LA, Baraban OV, Voronik JuN, Karnjushko OA, Shelesnaja EK, Zimatkin SM. Nekotoryje aspekty strukturno-citohimicheskijh svojstv organov ploda i potomstva, razvivajushchihhsja v uslovijah holestaza beremennyh. *Aktualnyje problemy mediciny. Materialy jezhegodnoj itogovoj nauchnoj konferencii*, 2010 Dec 22, Grodno. Grodno: GrSMU; 2010. p. 26-29. edn: AHBDHQ. (Russian).
- Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Nikolopoulou E, Briz O, Owen BM, Nikolova V, Ovadia C, Huang X, Vaarasmaki M, Baumann M, Jansen E, Albrecht C, Jarvelin MR, Marin JJ, Knisely AS, Williamson C. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest*. 2013;123(7):3172-81. doi: 10.1172/JCI68927.
- Matsyuk YaR, Baraban OV. Strukturnyje i citohimicheskie svojstva placenty krysa pri beremennosti. *Novosti mediko-biologicheskijh nauk*. 2012;6(3):19-26. edn: UMNMHV. (Russian).
- Mihalachuk YeCh, Masiuk YaR. Vlijanije obturacii holestaza materi, vyzvannogo v period fetogeneza, na techenije beremennosti, plodovitost, fizicheskoje razvitije potomstva i jego zhiznesposobnost [Influence of maternal obturational cholestasis induced during fetogenesis on the course of pregnancy, fertility, physical development and viability in litter]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2007;2(18):43-45. edn: QBUNBX. (Russian).
- Matsyuk YaR, Mihalachuk YeCh, Shishko VV. Morfofunkcionalnyje osobennosti zheludka 2- i 15 dnevyh krysjat, rodivshihhsja ot samcov, razvivavshihhsja v uslovijah holestaza materi. *Novosti mediko-biologicheskijh nauk*. 2017;15(1):43-48. edn: ZCJIFF. (Russian).
- Bryukhin GV, Sizonenko ML. Charakteristika kletok Leydiga u novorozhdennogo potomstva samok krysa s hronicheskim porazheniem gepatobiliarnoj sistemy razlichnogo geneza [Characteristics of leydig cells in the newborn posterity of female rats with chronic injury of the hepatobiliary system of various genesis]. *Patologicheskaja fiziologija i eksperimentalnaja terapija* [Pathological physiology and experimental therapy]. 2015;59(1):76-79. edn: VWXVJN. (Russian).
- Matsyuk YaR, Mihalachuk YeCh, Kizyukevich LS. Struktura semennikov krysa, razvivavshihhsja v uslovijah holestaza u materi, osobennosti ih reproduktivnyh charakteristik i razvitija potomstva [Structure of the testes in rats developing under conditions of maternal cholestasis, peculiarities of their reproductive characteristics and offspring development]. *Morfologija* [Morphology]. 2017;151(2):76-82. edn: YPEFBF. (Russian).
- Matsyuk YaR, Mihalachuk YeCh. Reproduktivnyje svojstva samcov belyh krysa, razvivavshihhsja v uslovijah holestaza materi. *Novosti mediko-biologicheskijh nauk*. 2016;13(2):124-128. edn: UPRMKL. (Russian).
- Kizyukevich LS, Kuznetsov OE, Gulyay IE. Sostojanie tkanevogo gomeostaza pochechnoj parenhimy cherez 72 chasa ot nachala modelirovaniya vnepechenochnogo obturacii holestaza [State of tissue homeostasis of renal parenchyma 72 hours following the simulated extrahepatic obturational cholestasis]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2011;1(33):42-45. edn: QANDJN. (Russian).
- Pirs Je. Gistohimija. Teoreticheskaja i prikladnaja. Moskva: Inostrannaja literatura; 1962. 962 p. (Russian).
- Batin NV. Kompjuternyj statisticheskij analiz dannyh. Minsk: Institut podgotovki nauchnyh kadrov NAN Belarusi; 2008. 160 p. (Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Михальчук Елена Чеславовна, канд. биол. наук, доцент, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: milena65198@gmail.com, ORCID: 0009-0003-5240-5763

Зиматкин Сергей Михайлович, д-р биол. наук, профессор, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: smzimatkina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5728-2588

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Mihalachuk E. Ch., PhD (Biology); Associate Professor, Grodno State Medical University, e-mail: milena65198@gmail.com, ORCID: 0009-0003-5240-5763

Zimatkin S. M., PhD, MD (Biology), Professor; Grodno State Medical University, e-mail: smzimatkina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5728-2588

Поступила: 25.10.2023

Принята к печати: 02.11.2023

Received: 25.10.2023

Accepted: 02.11.2023