

**В.Ф.Шаторна
Ю.О.Бельська
В.І.Гарець**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: морфогенез, фетальна печінка, біоантагонізм, ацетат свинцю, наносрібло, нанозолото.

Надійшла: 26.07.2016

Прийнята: 23.08.2016

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.3.395-402>

УДК: 616.36:611.013-034.4-099-08:549.282/.283

ГІСТОЛОГІЧНІ, ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЇ ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ ПІД ДІЄЮ СВИНЦЮ ТА НАНОМЕТАЛІВ

Робота виконана у рамках наукової теми «Морфогенетичні закономірності ембріогенезу під впливом нанометалів» (номер державної реєстрації 0115U004879).

Реферат. Проведено імуногістохімічне дослідження та ультраструктурна оцінка змін у фетальній печінці за умов комбінованого введення ацетату свинцю з цитратами срібла і золота. В умовах свинцевого впливу виявлено збільшення інтенсивності накопичення віментину, зниження накопичення маркера Ki67, дегенеративні зміни у гепатоцитах. У результаті введення цитрату срібла в умовах свинцевого впливу відбувається помірне та рівномірне накопичення віментину, посилене накопичення Ki67 порівняно з групою ізольованої дії свинцем, збільшення кількості мітохондрій та рибосом у клітинах.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 395-402.

© В.Ф.Шаторна, Ю.О.Бельська, В.І.Гарець, 2016

✉ iuliabelska@gmail.com

Shatorna V.F., Belska Yu.O., Harets V.I. Histological, immunohistochemical and ultrastructural features of the fetal liver morphology under the influence of lead and nanometals.

ABSTRACT. Background. Silver and gold have a special place among the variety of minerals. However, the morphology liver at histological and ultramicroscopic level under the combined effect of lead acetate and silver and gold citrates have been insufficiently studied. **Objective.** Identifying of morphological changes in the liver of rats fetuses as a result of combined influence of lead citrate with silver and gold citrates. **Methods.** The rats were divided into four groups: control group - animals treated with distilled water; group Pb - animals treated with a solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg / kg; group Pb + Ag - animals treated with a solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg / kg and silver citrate at a dose of 2 mg / kg; group Pb + Au - animals treated with a solution of lead acetate at a dose of 0.05 mg / kg and gold citrate at a dose of 1.5 mg / kg. On the 20th day of pregnancy performed an autopsy, the liver of fetuses was removed and examined its morphological state. **Results.** In fetal liver of 20th day of embryogenesis identified increased intensity of accumulation of vimentin, accumulation of marker Ki67 was reduced in comparison to the control group. Degenerative changes in hepatocytes and nucleoli disintegration was identified on ultramicroscopic level. Moderate and uniform accumulation of vimentin in liver tissue of the fetuses was revealed in case of the combined injection of lead acetate and silver citrate. Accumulation of marker Ki67 was increased compared to group of lead exposure. Increase of the number of mitochondria and ribosomes was detected on ultramicroscopic level. Under the combined influence of lead acetate and gold citrate the extensive accumulation of vimentin and decreased level of marker Ki67 was identified. **Conclusion.** Silver citrate on the background of lead exposure showed compensatory properties, that manifested in decreasing of hepatotoxicity caused by lead acetate.

Key words: morphogenesis, fetal liver, bioantagonism, lead acetate, nanosilver, nanogold.

Citation:

Shatorna VF, Belska YuO, Harets VI. [Histological, immunohistochemical and ultrastructural features of the fetal liver morphology under the influence of lead and nanometals]. *Morphologia*. 2016;10(3):395-402. Ukrainian.

Вступ

Надзвичайно актуальним є дослідження морфологічних змін тих чи інших органів під впливом техногенних поллютантів. До групи важких металів віднесені кадмій, ртуть, свинець. Використання плумбуму у промисловості призвело до широкомасштабного забруднення навколишнього середовища і порушень здоров'я населення у багатьох країнах світу. Солі цього поллютанту характеризуються політропністю дії на

організм людини, що призводить до виникнення широкого спектру метаболічних розладів [1]. Особливо чутливими до свинцевого впливу є вагітні жінки та діти. Дія свинцю під час вагітності спричиняє викидні, мертвонародження, передчасні пологи, низьку вагу при народженні та аномалії різних органів плоду [2; 3]. У сучасному світі патологія печінки, що пов'язана з впливом токсичних речовин впродовж пренатального онтогенезу, з'являється все частіше. Як відомо, у

ембріональному періоді розвитку печінка виконує важливу кровотворну функцію. Сполуки свинцю, в свою чергу, викликають порушення кровотворення, дезорганізацію паренхіми і судинного компоненту печінки [4-6]. На сьогоднішній день відомий ряд мікроелементів з біоантагоністичними властивостями по відношенню до свинцю. Дослідження свідчать, що цинк, вступаючи у конкурентну взаємодію зі свинцем, мінімізує його шкідливий вплив, веде до зниження показників ембріолетальності та збільшення кількості живих плодів [7; 8]. Широковідомим мікроелементом, протидіючим свинцю, є селен, який зменшує свинець-індукований оксидативний стрес [9].

Срібло та золото займають особливе місце серед усього різноманіття мікроелементів. Срібло має широкий спектр антибактеріальних і антимікотичних ефектів та володіє стимулюючим ефектом на кровотворні органи [10]. Золото використовується в терапії онкологічних захворювань, а також з метою діагностики та лікування ревматичних хвороб [4]. Попередні дослідження виявили модифікуючий ефект срібла та золота на тлі свинцевої інтоксикації протягом ембріонального періоду [5]. Проте, особливості морфології печінки на гістологічному та ультрамікроскопічному рівні під комбінованою дією свинцю та цитратів срібла і золота вивчені недостатньо.

Мета дослідження – виявлення морфологічних змін у печінці плодів щурів в результаті сумісної дії свинцю з цитратами срібла і золота.

Матеріали та методи

Експериментальна частина роботи виконана на 32 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-200 г у віці 95-110 днів. Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

В експериментальних моделях використовували розчин ацетату свинцю (ЗАТ «Науководослідний центр фармакотерапії», РФ) та розчини цитратів срібла та золота, отриманих за аквананотехнологією.

Моделювання впливу розчинів цитратів металів на організм самиці щура та на ембріогенез проводили за наступним планом. Всі щури були розподілені на 4 групи: група К (контрольна) – тварини, яким вводили дистильовану воду; група Pb – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у концентрації 0,05 мг/кг; група Pb+Ag – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у концентрації 0,05 мг/кг та розчин цитрату срібла у концентрації 2 мкг/кг; група Pb+Au – щури, яким вводили розчин ацетату свинцю у концентрації 0,05 мг/кг та розчин цитрату золота у концентрації 1,5 мкг/кг. Дози металів збільшено у 10 разів порівняно з рівнем їх сумарного добового

надходження, що відповідає 0,05 мг/кг маси тіла для ацетату свинцю (близько 1/30000 LD₅₀) [1].

Розчини металів вводили самицям ентерально через зонд один раз на добу, в один і той же час, починаючи з 1-го дня вагітності. Впродовж періоду введення розчинів реєстрували стан та поведінку самиць, динаміку маси тіла та ректальну температуру. На 20-ту добу вагітності проводили оперативний забій. Плоди вилучали з матки, перевіряли на тест «живі-мертві», зважували, фотографували та фіксували у 10%-розчині нейтрального формаліну для подальшого гістологічного, морфометричного, імуногістохімічного та ультрамікроскопічного дослідження. Дослідних тварин виводили з експерименту способом передозування ефірного наркозу. Після фіксації з ембріону вилучали печінку, виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилином та еозином і за Малорі. Фотографії гістологічних зразків виготовляли за допомогою камери Ахіосам ERc 5s. Відносну площу судин печінки, гемопетичних клітин та гепатоцитів визначали з використанням точкового методу підрахунку [11] за допомогою програми Photoshop CS і розраховували за формулою відповідно до рекомендацій Г. Г. Автандилова [12]:

$$V_v = \frac{P_i}{P_t}$$

де V_v – відносна площа структури;

P_i – кількість тест точок, що припадає на тест-структуру;

P_t – загальна кількість точок тест-системи.

Імуногістохімічне дослідження проводили згідно протоколів компанії TermoScientific (TS), (США): для визначення експресії маркерів Ki-67 та віментину (клон sp6, р. 1:150 (TS, США)). Під час дослідження виготовляли зрізи завтовшки 5 мкм та наносили на адгезивні предметні стекла. З метою демаскування антигенів зрізи піддавались термічній обробці у 0,01М цитратному буфері (рН=6,0) на водяній бані протягом 20 хвилин при температурі 98-101 °С. Наступними етапами були блокування ендогенної пероксидази у розчині перекису водню, промивка зрізів у розчині 0,01М фосфатно-сольового буфера (рН=7,4) та блокування неспецифічного зв'язування реагентів з тканинними компонентами за допомогою 5 %-го розчину бичачого сироваткового альбуміну (BSA) на фосфатному буфері. Після нанесення первинних антитіл зрізи поміщали на 1,5 години у термостат при температурі 37 °С зі зволоженням камери з метою попередження виникнення неспецифічної фонові реакції. Антитіла, що не зв'язались, відмивали за допомогою буфера. Вторинні антитіла, мічені біотином, після нанесення підлягали інкубації при кімнатній температурі протягом 20 хвилин з наступним відмиванням у буфері. Для візуалізації використовували систему LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin).

Після кон'югації зрізи промивали буферним розчином, обробляли хромогеном діамінобензидином з наступним дофарбуванням гематоксиліном Майєра. Цифрові зображення аналізували за допомогою програми ImageJ (National Institutes of Health). Рівень імуногістохімічної реакції був оцінений за інтенсивністю забарвлення зображення в умовних балах та розподілений на категорії: негативна, слабка, помірна і виражена.

Для ультраструктурного аналізу клітинних компонентів фетальної печінки фракцію клітин печінкової паренхіми використовували для подальшого дослідження у відповідності з рекомендаціями [13]. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епонаралдіт. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікротомі УМТП-6М ("SELMI", Україна). Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 ("SELMI", Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 20000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [14].

Результати підлягали статистичному аналізу з використання Microsoft Excel-2010 та за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Перед застосуванням статистичних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин (за критеріями Колмогорова-Смірнова з поправкою Лілліфорса та Шапіро-Уїлка). Встановлення достовір-

ності міжгрупових відмінностей за отриманими даними проводилося за допомогою t-критерію Стюдента. Використовували 3 рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результати та їх обговорення

Печінка плодів щурів не має чітко вираженої часточкової будови, синусоїдні капіляри нерівномірно розширені, відмічаються клітини гемопоетичного ряду, гепатоцити. Ретикулярна сполучна тканина не виявляється. Інтенсивність імуногістохімічного забарвлення віментином та його розподіл був помірним і рівномірним. Спостерігалось виражене накопичення маркера Ki67 у зв'язку із активним формуванням і диференціюванням ембріональної печінки.

На електроннограмах печінки плодів контрольної групи виявлено, що поверхні печінкових клітин гладкі, ядро мало чітко визначену ядерну оболонку, містило еухроматин з розкиданими областями гетерохроматина. Зернистий ендоплазматичний ретикулум розширений і його цистерни були усіяні численними рибосомами. Спостерігається зв'язок перинуклеарного простору з каналами зернистої ендоплазматичної сітки. Стінка синусоїдного кровоносного капіляру вистелена ендотеліальними клітинами. До стінки капіляру прилягає купферова клітина. В ядрі ендотеліальної клітини спостерігається маргінальна агрегація хроматину. У просвіті синусоїду містяться еритроцити. Між ендотеліоцитами і гепатоцитами розташований простір Діссе (рис. 1).



Рис. 1. Фрагмент печінки плоду щура контрольної групи на 20-ту добу ембріогенезу. Синусоїдний кровоносний капіляр (1). Видно купферову клітину (2). В ядрі ендотеліальної клітини маргінальна агрегація хроматину (3). У просвіті два еритроцити (5). Електроннограма. $\times 6000$.

На 20-ту добу у групі свинцевого впливу судини печінки кровонаповненні, ВПС перевищує контрольні показники на 41,9 % ($p < 0,001$), що свідчить про розвиток тканинної ішемії від впливом свинцю. Отримані результати підтверджують дані наукової літератури щодо ефектів впливу ацетату свинцю на судини, які свідчать, що цей токсикант має тропність до ендотелію судин, викликає структурні зміни клітин стінки судин,

що обумовлено його прямим впливом на внутрішньоклітинні структури [15]. Відносна площа гемопоетичних клітин становила $30,08 \pm 0,63$ %, що на 39,9 % вище у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$) (рис. 1). Відносна площа гепатоцитів у даній експериментальній групі на 20-ту добу достовірно зменшувалася на 40,7 % від контрольної групи і свідчить про затримку дозрівання печінки під впливом свинцю (рис. 2).

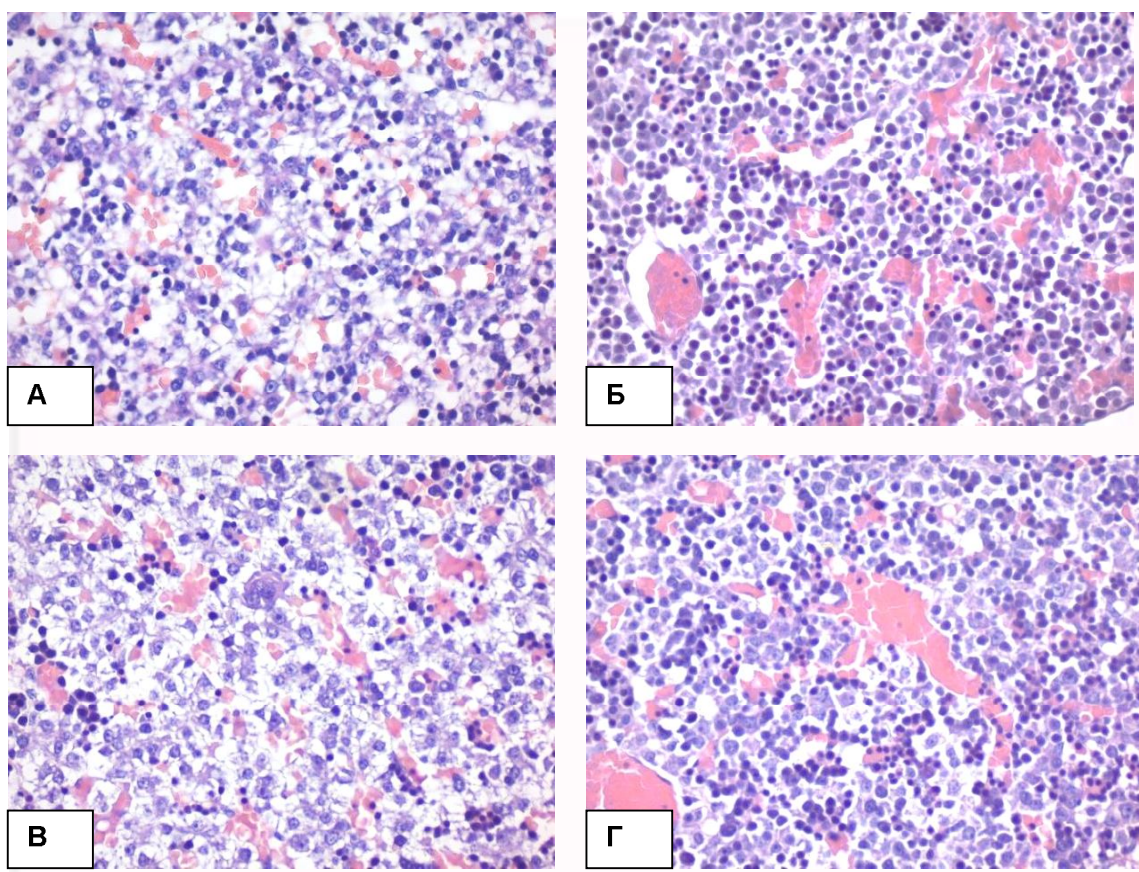


Рис. 2. Паренхіма фетальної печінки щура 20-ї доби ембріогенезу: А – група К, Б – група Pb, В – група Pb + Ag, Г – група Pb + Au. Гематоксилін-еозин. $\times 400$.

При імуногістохімічному дослідженні інтенсивність накопичення віментину збільшувалася порівняно з контрольною групою. Виявлено знижене накопичення маркера Ki67 порівняно із контролем, що свідчить про зниження проліферативних процесів у печінці плодів групи Pb.

На ультрамікроскопічному рівні групі впливу свинцем спостерігалися дегенеративні зміни у гепатоцитах. Цитоплазма майже не містила органел, були наявні поодинокі дегенеративні мітохондрії, в ядрі відмічалася ущільнення та крайове розташування гетерохроматину, що виглядало як різко окреслені скупчення на периферії ядра. У ядрі відмічена дезінтеграція ядерця. Збіль-

шене ядерно-цитоплазматичне співвідношення за рахунок зменшення об'ємної щільності цитоплазми гепатоцитів, що свідчить про зміну функції печінки плодів.

Досліджувані ділянки печінки плодів від матерів експериментальної групи впливу свинцю показали порушення в роботі клітинних мембран деяких гепатоцитів. Ядра мали неоднорідну оболонку. У цитоплазмі ми не спостерігали жирових крапель як описано у [16]. У цитоплазмі основна речовина мала неоднорідний каламутний вигляд. Мітохондрії мали чітко різні форми. Спостерігалися вторинні лізосоми, мікротільця та втрата мітохондрій (рис. 3).

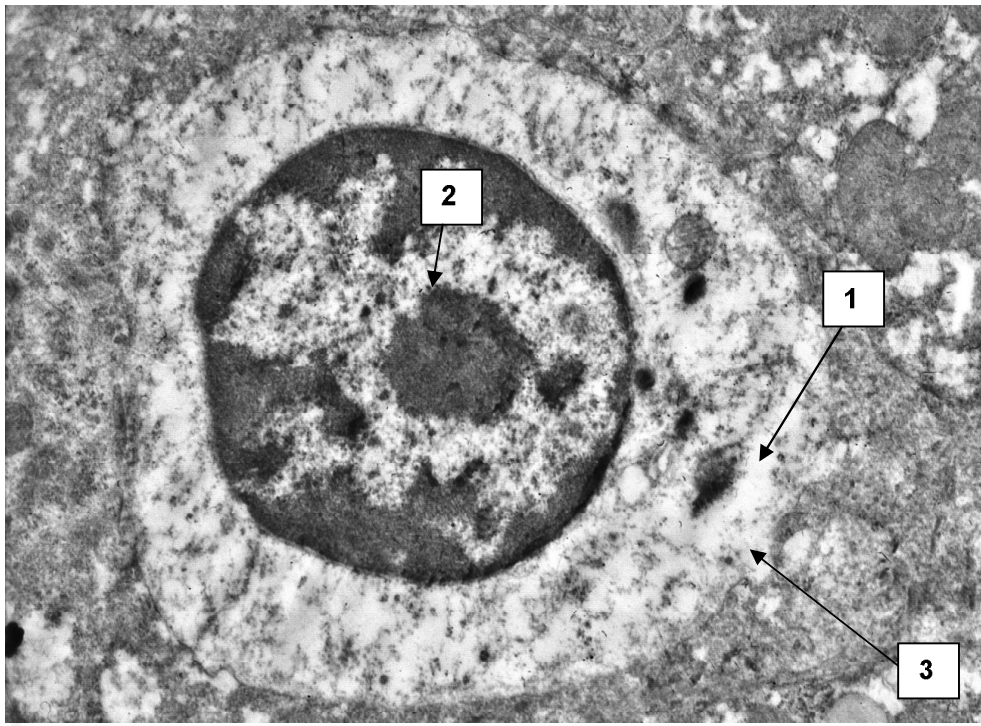


Рис. 3. Фрагмент печінки плоду щура на 20-ту добу ембріогенезу під впливом свинцю. Деструкція плазмалеми (1), дезінтеграція ядра (2) і вихід цитоплазми (3). Електронорама. $\times 10000$.

У групі комбінованого впливу свинцю та наносрібла виявлено зменшення проявів гепатотоксичності свинцю впродовж ембріогенезу щурів. Кількість гемопоетичних клітин на 20-ту добу значно зменшена у порівнянні з групою Pb і кровотворні клітини розташовані острівцями, що пов'язано з розпадом осередків кровотворення наприкінці внутрішньоутробного розвитку. ВПГК на цьому терміні складала $20,25 \pm 0,95\%$, що достовірно менше на $32,7\%$ у порівнянні з групою свинцевого впливу ($p < 0,001$). Відносна площа гепатоцитів у групі Pb + Ag недостовірно більше від контрольної групи, проте вище на $42,1\%$ проти групи Pb ($p < 0,001$).

Імуногістохімічне дослідження виявило помірне і рівномірне накопичення віментину у печінковій тканині, що відрізнялося в сторону зменшення від зразків печінки групи свинцевого впливу. Маркер проліферації Ki67 проявив посилене накопичення порівняно з групою Pb, що можна пояснити як відновлення проліферативних процесів у разі введення цитрату срібла на фоні свинцевого впливу.

На ультраструктурному рівні відмічалось збільшення кількості мітохондрій та зростання чисельної щільності рибосом, що свідчить про тенденцію до покращення білосинтетичної та енергоутворюючої функції гепатоцитів, і вказує на розвиток процесів компенсації і адаптації в результаті введення цитрату срібла на фоні свинцевого впливу (рис. 4).

Під комбінованим впливом ацетату свинцю та цитрату золота виявлено збільшення кількості

судин у групі Pb + Au. ВПС на 16-ту добу збільшувалася на $45,0\%$ у порівнянні з групою Pb і була вищою на $21,3\%$ від контрольних значень ($p < 0,001$). На 20-ту добу цей показник перевищував контрольні значення на $44,5\%$ ($p < 0,001$) і не мав достовірних відмінностей від групи Pb. На 16-й день ВПГК складала $38,67 \pm 0,95\%$, що на $21,2\%$ менше у порівнянні з групою K ($p < 0,001$), проте на $9,9\%$ більше від значень групи Pb. На 20-й день кількість гемопоетичних клітин фетальної печінки візуально більша у порівнянні з контролем, а ВПГК дорівнювала $32,08 \pm 0,74\%$, що вище від показників контрольної групи на $42,9\%$ ($p < 0,001$) і незначно більше показників групи Pb (рис. 1). У групі свинець + золото рівень маркера Ki-67 відповідав рівню групи свинцевого впливу, що свідчить про низьку проліферативну здатність печінки у цій експериментальній групі. Кількість гепатоцитів у групі Pb + Au на 20-й день ембріогенезу зменшувалася (ВПГ= $15,92 \pm 0,53\%$) на $35,2\%$ ($p < 0,001$) порівняно з контролем і була недостовірно вищою від даних групи Pb.

Імуногістохімічне дослідження виявило виражене накопичення віментину, та зниження експресії маркера Ki67, що можна трактувати як зниження проліферативної активності фетальної печінки за умов комбінованого впливу свинцю та цитрату золота.

На ультрамікроскопічному рівні виявлена деструкція мітохондрій, дезінтеграція ядра, дезорганізація ядерної оболонки, значна вакуолізація цитоплазми (рис. 5).

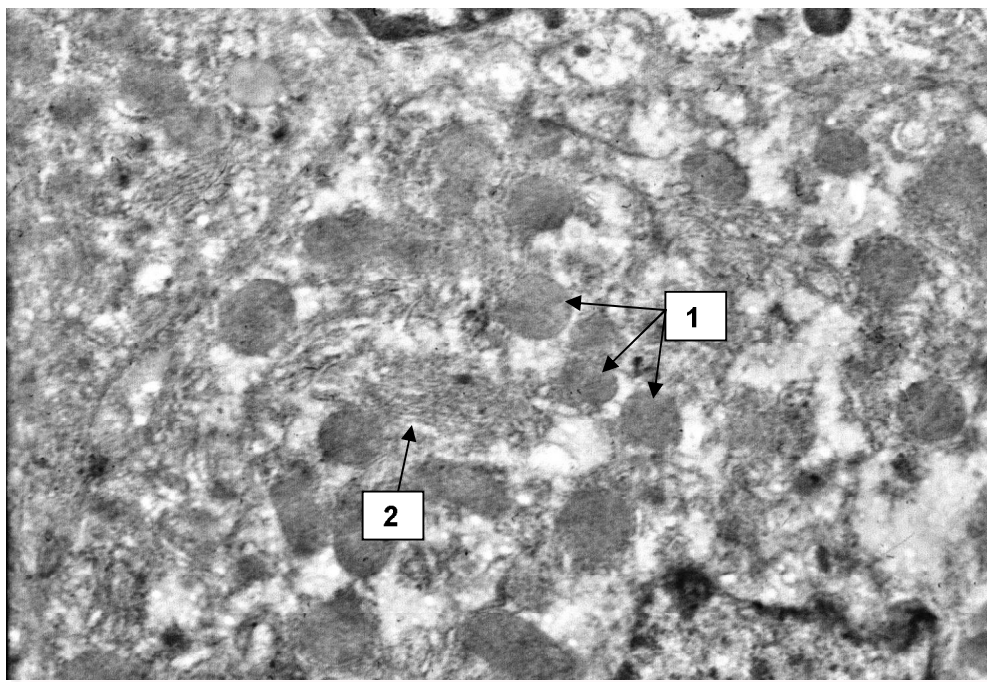


Рис. 4. Фрагмент печінки плоду щура на 20-ту добу ембріогенезу під комбінованим впливом свинцю та цитрату срібла. Численні мітохондрії (1) та ендоплазматичний ретикулум (2). Електроннограма. $\times 10000$.

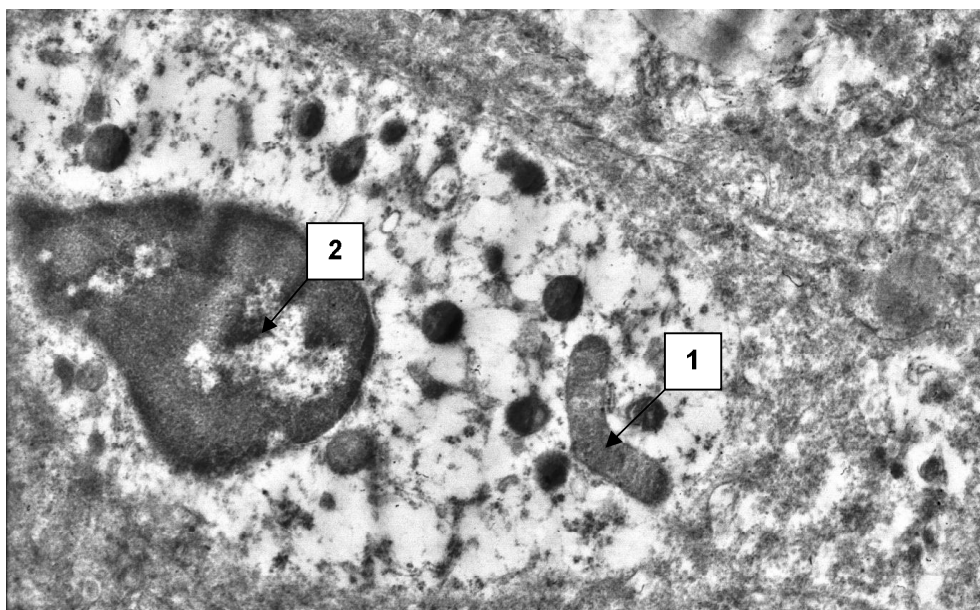


Рис. 5. Фрагмент печінки плоду щура на 20-ту добу ембріогенезу під комбінованим впливом свинцю та цитрату золота. Деструкція мітохондрій (1), дезінтеграція ядра (2). Електроннограма. $\times 11500$.

Висновки

1. У фетальній печінці плодів 20-ї доби ембріогенезу виявлена збільшена інтенсивність накопичення віментину та знижене накопичення маркера Ki67 порівняно із контролем, що свідчить про зниження проліферативних процесів печінки у плодів групи Pb. На ультрамікроскопічному рівні визначені дегенеративні зміни у ге-

патоцитах, в ядрі відмічалось ущільнення та крайове розташування гетерохроматину, дезінтеграція ядра.

2. Виявлено помірне і рівномірне накопичення віментину у печінковій тканині плодів групи комбінованої дії ацетату свинцю та цитрату срібла. Відмічено посилене накопичення маркера проліферації Ki67 порівняно з групою Pb,

що пояснюється як відновлення проліферативних процесів у разі введення цитрату срібла на фоні свинцевого впливу. На ультраструктурному рівні відмічалось збільшення кількості мітохондрій та зростання чисельної щільності рибосом, що свідчить про тенденцію до покращення білоксинтетичної та енергоутворювальної функцій гепатоцитів.

3. У групі комбінованого впливу свинцю з цитратом золота виявлено інтенсивне накопичення віментину, та зниження експресії маркера Ki67, що можна трактувати як зниження пролі-

феративної активності фетальної печінки за умов комбінованого впливу свинцю та цитрату золота. На ультрамікроскопічному рівні виявлена деструкція мітохондрій, дезінтеграція ядерця, дезорганізація ядерної оболонки, значна вакуолізація та підвищення кількості глікогенових гранул.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням ультраструктурних компонентів фетальної печінки на ранніх термінах ембріонального розвитку за умов комбінованої дії свинцю і нанометалів.

Літературні джерела References

1. Bilec'ka EM, Chekman IS, Onul NM, Kaplunenko VG, Stus VP. [Bioprotective effect of zinc in macro- and nanoaquachelate form on embryonal development of rats in conditions of lead intoxication]. *Medical perspectives*. 2013;18(2):114–119. Ukrainian.
2. Campbell JR, Auinger P. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults—Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(7):1018–1022.
3. Dovgal' HV. [Morphological changes of rat liver under the influence of lead acetate and in case of correction in the prenatal period]. *Ukrainian morphological Almanac*. 2014;1:42–44. Ukrainian.
4. Letfullin RR, Joenathan C, George TF, Zharov VP. Laser-induced explosion of gold nanoparticles: potential role for nanophotothermalolysis of cancer. *Nanomedicine*. 2006;1(4):473–480.
5. Shatorna VF, Harets VI, Bilec'ka EM, Onul NM, Nefodova OO, Ostrovs'ka SS, Stepanov SV, Dihno. [Experimental study of modifying influence of nanoaquachelate gold citrate on embryotoxicity of lead acetate in rats]. *Medical perspectives*. 2014;19(2):12–17. Ukrainian.
6. Skalnyiy AV, Zalavina SV. [Bioelements and indicators of embryonic mortality of laboratory rats]. *Gazette of OSU*. 2006;2:78–81. Russian.
7. El-Mehi AE, Amin SA. Effect of Lead Acetate on the Thyroid Gland of Adult Male Albino Rats and the Possible Protective Role of Zinc Supplementation: A Biochemical, Histological and Morphometric Study. *Journal of American Science*. 2012;8(7):61–71.
8. Haouas Z, Sallem A, Zidi I, Hichri H, Mzali I, Mehdi M. Hepatotoxic effects of lead acetate in rats: histopathological and cytotoxic studies. *J Cytol Histol*. 2014;5(5):1–6.
9. Elgaml SA, Khalil R, Hashish EA, El-Murr A. Protective Effects of Selenium and Alpha-Tocopherol against Lead-Induced Hepatic and Renal Toxicity in *Oreochromis Niloticus*. *Journal of Aquaculture Research & Development*. 2015;6:1.
10. Pal S, Tak YK, Song JM. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Applied and environmental microbiology*. 2007;6(73):1712–1720.
11. Potots'ka OYu, Horbunov AO, Tverdokhlib IV, Murashnkina DH, Khripkov IS, Silkina YuV, inventors; State Establishment “Dnipropetrovsk medical academy of the Health Ministry of Ukraine”. Method for measurement of microscopic structures. Ukraine patent UA 51942. 2010 Aug 10. Int. Cl. G01N1/00. Ukrainian.
12. Avtandilov GG. [Introduction to quantitative pathological morphology]. Moscow: Meditsina; 1980. 216 p. Russian.
13. Sawatzke CL, Solomons CC. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy. *J Clin Pathol*. 1980;33(6):600–2.
14. Mironov AA, Komissarchik YuYa, Mironov VA. *Metodyi elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: Metodicheskoe rukovodstvo. [Electron microscopy methods in biology and medicine : Methodological Guide]*. St. Petersburg: Science; 1994. 400 p. Russian.
15. Zerbino DD. [Svynets': urazhennya sudynnoi systemy]. *Ukrayins'kyi medychnyy chasopys*. 2002;2:34–42. Ukrainian.
16. Hassan EK, Hegazy AM. Histopathological and weight changes of the rat fetal liver of females fed with low protein diet during pregnancy. *AAMJ*. 2014;2(12):257–272.

Шаторная В.Ф., Бельская Ю.А., Гарец В.И. Гистологические, иммуногистохимические и ультраструктурные особенности морфологии фетальной печени под действием свинца и нанометаллов.

Реферат. Проведено иммуногистохимическое исследование и ультраструктурная оценка изменений в фетальной печени в условиях комбинированного введения ацетата свинца с цитратами серебра и золота. В условиях свинцового воздействия выявлено увеличение интенсивности накопления виментина, снижение накопления маркера Ki67, дегенеративные изменения в гепатоцитах. В результате введения цитрата серебра на фоне свинцового воздействия происходит умеренное и равномерное накопление виментина, усиленное накопление Ki67 сравнению с группой изолированного действия свинцом, увеличение количества митохондрий и рибосом в клетках.

Ключевые слова: морфогенез, фетальная печень, биоантагонизм, ацетат свинца, наносеребро, нанозолото.