

УДК 61:57.086

А.Ф. Садриддинов¹, Е.Н. Гузачева², Г.О. Хидирова¹

СРАВНИТЕЛЬНОЕ СВЕТООПТИЧЕСКОЕ И ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ГИБЕЛИ ПЕЧЕНОЧНЫХ КЛЕТОК

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра гистологии,²Ташкентская городская семейная поликлиника № 53,

Узбекистан, 100140, г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Богишамол, 223.

E-mail: asom_sad_23@mail.ru.

Цель: светооптическими и электронно-микроскопическими методами изучены динамика естественной гибели гепатоцитов некоторых лабораторных животных.

Материал и методы: материалом стала печень половозрелых кроликов (n=16) и белых беспородных крыс (n=18) обоего пола, забитых под легким эфирным наркозом. Кусочки ткани печени обрабатывались общепринятыми морфологическими и электронно-микроскопическими методами.

Результаты: в динамике течения апоптоза выделены два его типа. При первом типе апоптоза в начале цитоплазме гепатоцита появляются вакуоли (у крыс), которые затем преобразуются в мелкие светлые пузырьки, обозначенные как «бурлящая цитоплазма». В последующем увеличивается объем клетки и округляется её форма, затем наступает прогрессирующее сморщивание ядра. При втором типе апоптоза на фоне менее измененной цитоплазмы глубоким дезорганизациям подвергается ядро, которое распадается на крупные фрагменты, происходит кариорексис, обозначенный как «ядерная катастрофа».

Выводы: такое течение апоптоза наблюдается у обоих животных, с некоторым преобладанием второго типа у кроликов. На конечной стадии обоих типов апоптоза клетки отрываются от печеночной пластинки, разрывается клеточная мембрана и содержимое клетки вымывается в просвет синусоида.

Ключевые слова: печень, морфология, апоптоз, экструзия гепатоцитов

A.F. Sadriddinov¹, H.N. Guzacheva², G.O. Hidirova¹

COMPARATIVE LIGHT OPTICAL AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF DYNAMICS FOR NATURAL DEATH OF HEPATIC CELLS

¹Histology department of Tashkent pediatric medical Institute,²Tashkent city family policlinic № 53,223, Bogishamol str., Yunusabad region, Tashkent, 100140, Uzbekistan. E-mail: asom_sad_23@mail.ru

Purpose: the dynamics of natural death for hepatocytes was examined with light optical and electron microscopic methods.

Material and Methods: material was the liver of mature rabbits (n=12) and white rats (n=15), that, after common morphological treatment was analyzed under light N 4800 M (x100 immersion) and electron microscope JEM-100S.

Results: there were two kinds of apoptosis in the liver of experimental animals. At the first type of apoptosis the large vacuoles occurs in hepatocytes' cytoplasm at rats, that are changed with small foamy structures (stormy cytoplasm), observing in both animals. At the second type of apoptosis the hepatocyte' nucleus is decomposed into large fragments, the karyorrhexis (nuclear catastrophe) occurs.

Summary: except for apoptosis, the extrusion phenomenon of terminally located hepatocytes was found out in the liver.

Keywords: liver, morphology, apoptosis, extrusion hepatocytes.

Введение

Многие патологии печени сопровождаются не только некрозом, но также и естественной гибелью печеночных клеток [1,2]. В печени, как и во многих других органах эпителиального происхождения, выделяют порто-венозный градиент, в пределах которого поддерживается постоянство её клеточного состава [3,4,5,6]. Градиент представляет собой радиально ориентированные печеночные пластинки, находящиеся между портальным трактом и центральной веной. В градиенте гепатоциты одной стороной прилегают к синусоидам, другой - к желчным канальцам. Предполагается, что в перипортальных зонах порто-венозного градиента происходит митотическое деление гепатоцитов, а в промежуточной зоне клетки, дифференцируясь, приспосабливаются к выполнению сложных функций, после чего в перивенозных зонах подвергаются естественной гибели [7,8,9,10]. Однако данных о топографической локализации и способах естественной гибели клеток в пределах градиента малоизвестны, что, по-видимому, обусловлено сложностью их идентификации на светооптическом уровне. В связи с этим, для определения апоптоза предложен иммуноцитохимический метод, но он требует значительных затрат, поэтому не всегда возможен.

Цель исследования - сравнительное светооптическое и электронно-микроскопическое изучение динамики естественной гибели печеночных клеток подопытных кроликов и белых беспородных крыс.

Материал и методы

Материалом служила печень половозрелых кроликов (n=16) и белых беспородных крыс (n=18) обоего пола, содержащихся в обычных условиях вивария. Животные с соблюдением этических норм забивались под легким эфирным наркозом путем декапитации. Кусочки ткани печени после соответствующей обработки заливали в парафин, а окрашенные срезы гематоксилин - эозином, просматривали под иммерсионным объективом (x100) микроскопа N 4800M. Часть кусочков ткани печени обрабатывали для электронно-микроскопических исследований, полученные срезы просматривали под микроскопом JEM-100S.

Результаты и их обсуждение

Печень кроликов и белых крыс состоит из многочисленных долек, нечетко ограниченных друг от друга. В центре дольки, как обычно, локализована центральная вена, от которой радиально расходятся печеночные пластинки и синусоидные гемокапилляры. На периферии, в области углов дольки находятся портальные тракты, содержащие триаду печени. Основным клеточный элемент печени (гепатоциты) образуют печеночные пластинки, расположенные между портальным трактом и центральной веной, которые и формируют порто-венозный градиент. При анализе клеточных элементов градиента установлено, что митотическое деление гепатоцитов встречается крайне редко (1:2500 клеток) и, в основном, выявляется в перипортальных участках. В противоположность этому апоптоз часто обнаруживается в перивенозных, изредка в промежуточных гепатоцитах порто-венозного гра-

диента. Как правило, апоптозу подвержены единичные гепатоциты в паренхиме печени. Они легко отличаются от окружающих резким просветлением цитоплазмы или изменением структуры ядра. Как показали исследования, в печени подопытных кроликов и крыс в зависимости от преобладания глубины изменения цитоплазмы или ядра гепатоцитов целесообразно различать два типа апоптоза, соответственно обозначенные как «бурлящая цитоплазма» (апоптоз первого типа-АПТ) и «ядерная катастрофа» (апоптоз второго типа-АВТ). Чаще встречалось АПТ, когда глубоким изменениям подвергалась цитоплазма гепатоцита, в отличие от ядра, как у кроликов, так и крыс. Апоптоз данного типа начинается с появления в цитоплазме печеночной клетки 2-3-х вакуолей, содержащих переливающуюся жидкость. Причем вакуоли очень хорошо заметны только у крыс. Вначале они занимают только небольшую часть цитоплазмы, остальная часть окрашена оксифильно и имеет обычное строение (рис. 1а). Ядра гепатоцита локализируются в центре цитоплазмы, имеют округлую форму и не обнаруживают существенных изменений. На следующем этапе в связи с увеличением числа вакуолей в цитоплазме, объем апоптотической клетки увеличивается, а сама клетка округляется, однако межклеточные связи с окружающими клетками еще не нарушены. Вслед за вакуолизацией цитоплазмы наступают изменения элементов ядра, изменяются ядрышки, количество которых уменьшается. Они либо исчезают, либо сливаются с глыбками хроматина, в связи с чем бывает трудно их идентифицировать. На следующем этапе в результате полного замещения цитоплазмы вакуолями клетка выглядит набухшей, приобретает строгую округлую форму и светлый вид (рис. 1б). Следует заметить, что крупно вакуолярная стадия апоптоза, в основном, характерна для крыс. Затем, очевидно, вследствие распада этих вакуолей на более мелкие пузырьки или везикулы цитоплазма приобретает пенистый характер (клетка как бы «кипит»), поэтому такое состояние обозначено как «бурлящая цитоплазма». На фоне ярко окрашенных окружающих клеток пенистые клетки отчетливо выделяются как у кроликов, так и у белых крыс (рис. 1в). С этого момента развития апоптоза изменения в ядре гепатоцита становятся более заметны, ядерная оболочка становится извилистой, хроматин уплотняется, ядрышки, как отмечалось выше, не всегда идентифицируются и все это завершается пикнозом ядра. Наряду с апоптозом единичных клеток в редких случаях обнаруживалась очаговая гибель 2-3 гепатоцитов (они выявлены только у крыс), цитоплазма и ядро которых изменены вышеописанным образом и выглядят как «целующиеся» апоптозы (рис. 1г). Затем при данном типе апоптоза, изменения ядерных элементов углубляются, пикнотизированное ядро перемещается на периферию цитоплазмы и, уменьшаясь еще больше в объеме, растворяется или же целиком исчезает (рис. 2а). Таким образом, в результате АПТ объем клетки увеличивается в 2-3 раза, цитоплазма заполняется пенистыми «апоптотическими» телами, ядро резко уменьшается в объеме. Такая клетка приобретает сферическую форму и несколько увеличивается в просвет синусоида, причем эти изменения одинаково протекают у обоих видов животных. В случаях, когда апоптозу подвергается двуядерная клетка, содержимые обоих ядер сливаются, образуя более крупные конгломераты, и в конечном итоге, они также исчезают или растворяются.

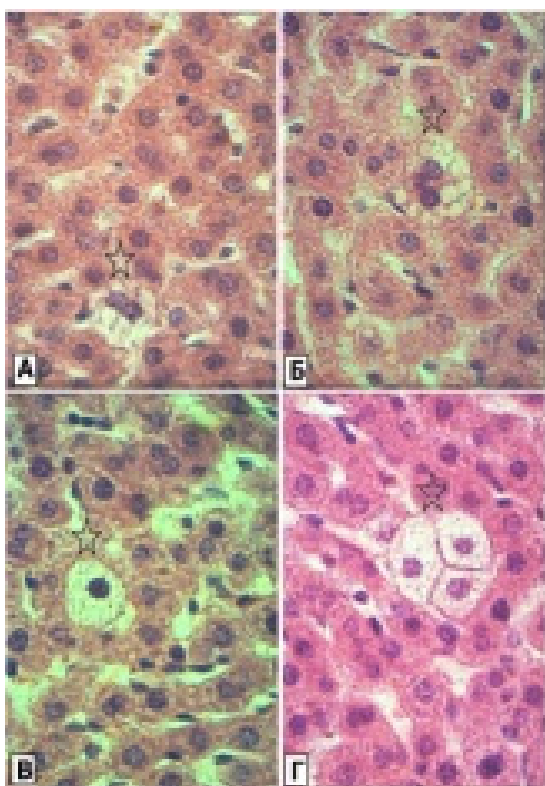


Рис.1. Печень крысы. Здесь и далее окраска гематоксилин-эозином.
 Ок.15. Об.100 (иммерсия).
 А-Г – динамика первого типа апоптоза.
 А – начало апоптоза, появление вакуолей в цитоплазме гепатоцита.
 Б – замещение цитоплазмы гепатоцита вакуолями.
 В – преобразование цитоплазмы гепатоцита в пенистую структуру.
 Г – морфологическая картина «целующегося» апоптоза.

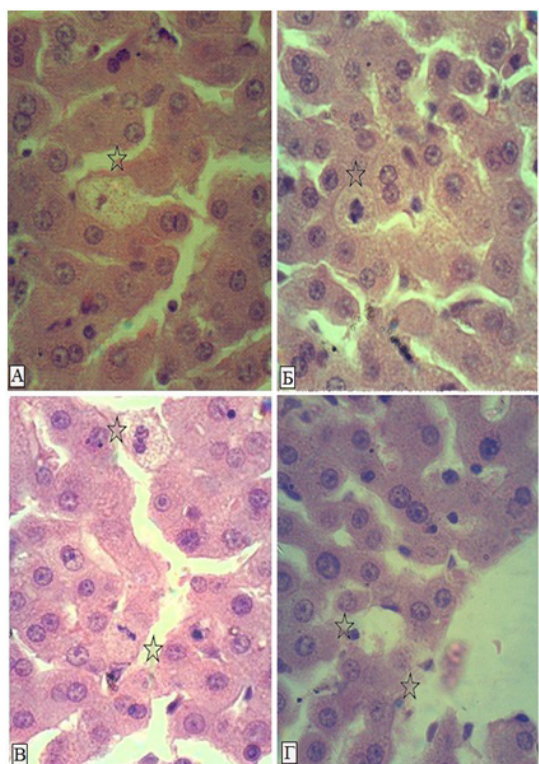


Рис. 2. Печень кролика.
 А – конечная стадия первого типа апоптоза. Этап разрыва клеточной оболочки.
 Б – второй тип апоптоза, распад ядра -«ядерная катастрофа»
 В – цитологическая картина первого и второго типа апоптоза. В верхней части рисунка «бурлящая цитоплазма», а в нижней – «ядерная катастрофа».
 Г – экстрюзия гепатоцитов в перивенозных зонах печеночной дольки. Видна отделившаяся печеночная клетка от пластинки (нижняя стрелка), границы клетки расплывчаты, ядро отчетливо не выявляется (верхняя стрелка).

Завершается апоптоз первого и второго типа тем, что клеточная мембрана клетки разрывается, а содержимое цитоплазмы вытекает в просвет синусоида (рис. 2а). При АВТ серьезные изменения претерпевает ядро клетки. Содержимое его сразу распадается на крупные фрагменты, происходит кариорексис. В связи с этим, уже в самом начале апоптоза структурные элементы ядра не диффе-

ренцируются, и, в целом, они выявляются в виде темных бесформенных образований, поэтому обозначены как «ядерная катастрофа» (рис. 2б). В отличие от АПТ, в данном случае цитоплазма гепатоцита приобретает тонкозернистую гомогенную структуру, а сама клетка также округляется и отчетливо вырисовывается её оболочка(рис. 2б). Следует подчеркнуть, что при данном типе апоптоза

увеличение объема клетки не столь выражено, как при первом типе апоптоза, и данный вид чаще встречался у кроликов, чем у крыс. Существование двух типов апоптоза и его цитологическое различие наглядно продемонстрированы на небольшом участке паренхимы печени (рис. 2в). В верхней части рисунка виден гепатоцит со светлой цитоплазмой – «бурлящий тип апоптоза» (АПТ), а в нижней, гепатоцит с распадающимся ядром – «ядерная катастрофа» (АВТ). Таким образом, в результате полной дезорганизации цитоплазмы и особенно ядра, в клетке формируется темные глыбки хроматина в центре, которые постепенно разрыхляются, на фоне тонкозернистой структуры цитоплазмы (рис. 2в, нижняя часть рисунка). В заключительном этапе естественной гибели клеток при обоих типах апоптоза клеточные оболочки деградирующих клеток отделяются от соседних, цитоплазма разрыхляется и становится мелкозернистой. Затем следует разрыв окружающей мембраны, вследствие чего содержимое клеток вымывается в просвет синусоида, а соседние клетки, смещаясь, восстанавливают нормальную структуру печеночной пластинки. Светооптическая картина апоптоза подтверждаются ультраструктурными исследованиями. Оптической «бурлящей цитоплазме» электронно-микроскопически соответствует выявление вакуолярных или везикулярных образований, окруженных мембраной. Более того, ультраструктурные исследования существенно дополняют светооптические данные степени дезорганизации субклеточных структур как цитоплазмы, так и ядерного материала. Хорошо различимые апоптотические тела окружены одинарной мембраной, имеют округлую форму и содержат остатки разрушенных митохондрий, зернистой цитоплазматической сети или других органелл. Кроме того, между апоптотическими телами, наряду с глыбками дезорганизованного хроматина, также выявляются проникшие эритроциты (рис. 3а). Характерный для АВТ гомогенизированный тонкозернистый материал цитоплазмы при электронно-микроскопическом исследовании оказался распавшимися субклеточными элементами – клеточным детритом. Среди этих элементов, как при первом типе апоптоза, обнаруживаются фрагменты ядра, окруженные мембраной, а также вклинившиеся эритроциты. Кроме естественной гибели клеток в печени выявлено иной способ гибели гепатоцитов, когда терминально расположенные клетки (контактирующие с центральной веной) еще с нормальной структурой целиком отделяются от печеночных пластинок, подвергаясь «вынужденной» экстрюзии. При светооптическом исследовании такие гепатоциты отчетливо отделены от соседних, свободно располагаются в печеночном градиенте или в просвете синусоидных капилляров, цитоплазма окрашена в светло-розовый цвет, а ядро выявляется в виде тени (рис. 2г). При электронно-микроскопическом исследовании экструзированной гепатоцит обнаруживается в просвете синусоида, о чем свидетельствует расположенные вокруг эритроциты. Однако в отличие от апоптоза в данной клетке хорошо сохранена её форма и отчетливо различаются билиарные и синусоидные полюсы, а также все мембранные структуры (рис. 3б). Синусоидный полюс содержит большое число коротких микроворсинок, а билиарный – секреторные гранулы (очевидно, компоненты желчи), комплекс Гольджи, а также остатки желчных канальцев. Заслуживает внимания выявляемые остатки межклеточных связей – плотных контактов и десмосом на мембранах гепатоцита (рис. 3б). Важно упомянуть

хорошую сохранность внутриклеточных органелл и элементов ядра, за исключением незначительного изменения ядрышка (клетка двуядерная, в каждом ядре содержится однотипные ядрышки). В ядрышках вместо обычных фибриллярно-гранулярных компонентов обнаруживаются уплотненные нитчатые структуры, однако, скопления гетерохроматина (ядрышковые организаторы) вокруг нитей отсутствуют. Можно предположить, что экструзированная клетка также уносится током крови, где разрушаются или фагоцитируются микро- или макрофагами крови.

Цитологический анализ структуры порто-венозного градиента кроликов и белых беспородных крыс позволил выявить единичные фигуры митотического деления гепатоцитов, в основном, в перипортальных зонах печеночной дольки. Эти результаты совпадают с исследованиями [9,11], которые при введении НЗ-тимидина показали, что предшественники гепатоцитов находятся в радиусе 200 мкм от портальных трактов. Следовательно, можно предположить, что в этой зоне находится диферон, клетки которых, дифференцируясь, перемещаются в сторону центральной вены.

Анализ локализации апоптотических клеток в печени кроликов и белых крыс позволил выявить единично разбросанных, и редко в виде 2-3-х гепатоцитов, локализованных в основном, в промежуточных или центральных зонах дольки. Полученные данные совпадают с исследованиями [3,4,5], которые описали естественную гибель крайних 2-3-х рядов клеток вокруг терминальных печеночных венул, а изредка между 3-5 рядами. По цитологическому признаку апоптоза у обоих видов животных обнаружены два типа его течения. При АПТ существенно изменяется цитоплазма, которая заполняется сначала вакуолями (только у крыс), а затем везикулами, как у кроликов, так и крыс («бурлящая цитоплазма»). Во втором типе на фоне менее измененной цитоплазмы происходит полная фрагментация и распад ядра («ядерная катастрофа»), чаще встречающиеся у кроликов. На молекулярном уровне в течении апоптоза различают 3 стадии: сигнальную, эффекторную и деградационную [3,7,9,12]. Данное исследование, по-видимому, отражает только последние две стадии. Цитологическая вакуолизация и последующая везикуляция цитоплазмы, очевидно, связаны с протеолитической активностью каспазы [10,12], а также деполимеризацией микротрубочек [5,12]. Вследствие указанных явлений, а, возможно, и полного разрушения цитоскелета клетка приобретает сферическую форму, а содержимое цитоплазмы превращается в пенистые пузырьки, что послужило основанием для обозначения их как «кипение» или «бурлящая цитоплазма». Большинство исследователи отмечают, что для апоптоза характерно сморщивание клетки [5,6,13], в настоящем исследовании пикноз больше свойственен только ядру в конечной стадии первого типа апоптоза. В то же время формирование отчетливо различимых апоптотических тел как светооптически, так и ультраструктурно отмечено при АПТ. Естественная гибель гепатоцитов, вероятно начинается с изменения ядрышка, что подтверждается хорошей сохранностью всех внутриклеточных органелл, а также элементов ядра, за исключением структуры ядрышка при экстрюзии гепатоцита. Другим не менее важным цитологическим признаком апоптоза является кариорексис, т.е. фрагментация ядра. Согласно литературным данным [3,6,9], кариорексис – не всегда обязательный признак

апоптоза, так как он может протекать и без фрагментации ядра, что согласуется с результатами исследований (апоптоз первого типа). В некоторых работах уплотнение цитоплазмы связывают не апоптозом, а некрозом клеток [5,7,11]. Однако в настоящем исследовании характерные признаки некроза (лизис клеточной мембраны и миграцию фагоцитирующих клеток) не отмечаются, в связи с этим они обозначены как апоптоз второго типа. Просветление цитоплазмы гепатоцита с формированием многочисленных вакуолей, вероятно, обусловлено нарушением осмотического давления внутри клетки, вследствие изменения концентраций ионов кальция [7,9,10]. Согласно фундаментальным исследованиям [13], главными признаками апоптоза являются везикуляция цитоплазмы (АПТ) и фрагментация ядра (АВТ), которым в объединенном виде соответствуют обнаруженные при светооптическом и ультраструктурном исследовании. Большинство исследователи указывают, что продукты распада апоптотических клеток, в конечном итоге, захватываются макрофагами [3,8,9,14,15]. В данном исследовании активация клеток Купфера или появление их вблизи апоптотически измененных клеток нами не отмечены. Комплексное исследование динамики естественной гибели гепатоцитов показали, что после естественной гибели клетки разрывается клеточная мембрана и содержимое цитоплазмы элиминируется в просвет синусоида. В печени кроликов и крыс, наряду с апоптозом, подобно покровному эпителию других органов, обнаружено явление экстррузии, когда клетка целиком отделяется из печеночной пластинки. В связи с тем что в таких клетках субклеточные

структуры хорошо сохранены, можно предположить, что такая клетка является своего рода «долгожителем», которая, не подвергаясь апоптозу, вынужденно отрывается от порто-венозного градиента путем экстррузии и элиминируется в ток крови. Таким образом, результаты проведенных исследований предполагают существование порто-венозного градиента [4,5,11], в пределах которого происходит новообразование молодых, и гибель старых гепатоцитов. При этом гепатоциты вместе с стромальными элементами перемещаются из перипортальных зон в перивенозные, достигнув конечной цели, а именно терминальных печеночных венул, подвергаются экстружии или запрограммированной гибели путем первого или второго типа апоптоза. Согласно данным [3,4,5,6,11], гепатоциты из перипортальной зоны в направлении центральной перемещаются со средней скоростью 1,44 мкм/в сутки. По данным этих же исследователей, цикл развития клеток печени составляет от 200 дней до 1 года [4,5,11]. Если взять за основу среднее количество клеток, образующих порто-венозный градиент, то оно равно 16-18 клеткам, а общая длина градиента составит $(18 \times 22 =) 396$ мкм. (22 – средний диаметр гепатоцита). Если ежесуточное перемещение клеток составит 1,44 мкм/сутки, то полное обновление комплекса или градиента (396 мкм: 1,44 мкм/сут = 275 суткам) осуществляется примерно за 6-9 месяцев. На этом основании можно заключить, что печень, по сравнению с другими органами эпителиального происхождения (кожа, желудок, кишечник и т.д.), относится к категории медленно обновляющихся органов, а её клетки – сравнительно «долгожителями».

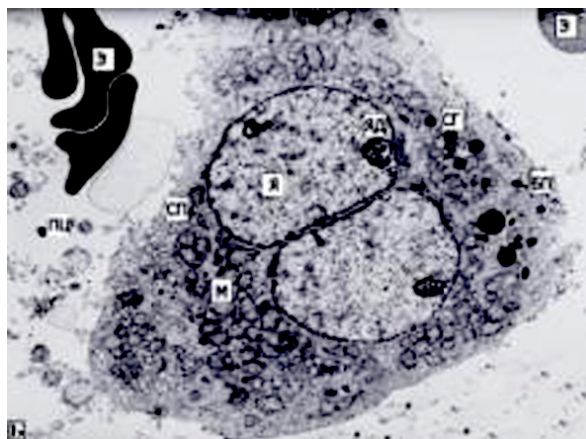
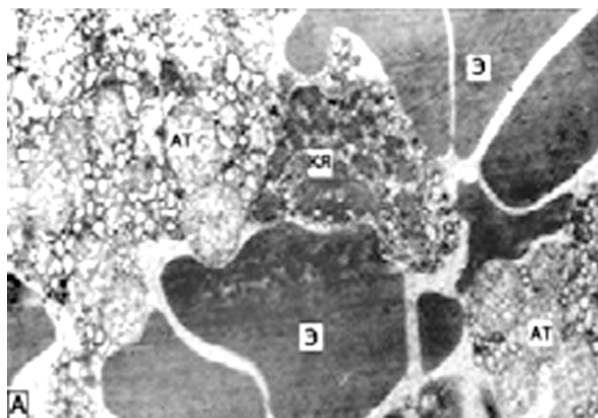


Рис. 3. Электронно-микроскопическое исследование печени крысы (Я – ядро; АП – апоптотические тела; Э – эритроциты; КЯ – конгломераты ядра; СГ – секреторные гранулы; ПЦ – просвет центральной вены; М – митохондрии; БП – билиарный полюс; СП – синусоидальный полюс).
 А – апоптоз первого типа. Апоптотические тела, фрагменты ядра и вклинившиеся эритроциты. Ув. 10000.
 Б – экстружированный гепатоцит и контактирующие с ним эритроциты (объяснение – в тексте).

Выводы

В печени существует порто-венозный градиент, где клетки от момента рождения до смерти функционируют, затем на этом пути подвергаются гибели или экстррузии. В течение апоптоза печеночных клеток цитологически различается два типа: с преобладанием деструкции цитоплазмы (АПТ) над ядром («бурлящая цитоплазма») и преобладанием ядерных изменений (кариорексис (АВТ) над цитоплазмой, «ядерная катастрофа»), в обоих случаях

после полного распада клетки элиминируются в просвет синусоида. В печени, наряду с апоптотической гибелью, обнаружены явления экстррузии «клеток-долгожителей» с хорошо сохраненными субклеточными структурами, вынужденно отторгнутых в просвет кровеносного русла. Течение цитологической картины апоптоза в клетках печени кроликов и белых беспородных крыс почти однотипны, за исключением формирования вакуолей вначале апоптоза у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В., Некрасова Т.П. Регенерация цирротической печени в эксперименте // Медицинский журнал Юга России. - 2015. № 2. - С. 48-53
2. Татьянченко В.К., Овсянников А.В., Шабаршин С.А. О тактике лечения больных с дивертикулёзом толстой кишки и сочетанной патологией печени // Медицинский журнал Юга России. - 2012. № 1. - С. 58-62
3. Пальцев М.А. Введение в молекулярную медицину. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004, 496 с.
4. Садридинов А.Ф., Исаева Н.З. / Порто-венозный градиент - функциональный элемент печени. / В сб. мат-ов: Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: Вопросы медицины». Москва, 2013, С.57-66
5. Benedetti A., Jezugel A.M., Oriondi F. Preferential distribution of apoptotic bodies in acinar zone 3 of normal human and rat liver // J. Hepatol. - 1988. - Vol. 7. - P. 319-324.
6. Colombono A., Ledda-Columbano G.M. Com G. Occurrence of cell death (apoptosis) during the involution of liver hyperplasia // Lab. Invest. -1985. - Vol. 51. - P. 670-675.
7. Белушкина И.И. Молекулярные основы патологии апоптоза. // Арх. пат. - 2001. - т.63. - №. 1. - С. 51-60.
8. Грязин А.Е., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. и др. Апоптоз мононуклеаров периферической крови при хроническом гепатите С и вирусно-алкогольном гепатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т.15, № 4. - С.35-40
9. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Том 15. № 5. - С. 13-17.
10. Серов В.В., Мухин Н.А. Иммунопатология хронических вирусных заболеваний печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - № 11. - С.44 - 47
11. Arber N., Zajicek G., Arnici J. The streaming liver // Liver. -1988. - Vol.8. - P. 80-87.
12. Cande C., Cecconi F., Dessen P. Apoptosis-inducing factor: key to the conserved caspase-independent pathways of cell death? // Cell Sci. 2002. - Vol.115. - P. 4727-4734.
13. Kerr J.F.R., Willie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications tissue kinetics // Brit. J. Cancer. - 1972. - Vol. 26. - P. 239-257.
14. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - Том 8. № 2. - С. 6-11.
15. Виноградов А.А. Влияние доксирубина на процессы апоптоза в клетках печени в эксперименте // Укр. жур. exper. мед. -2008. - Том 9. № 4. - С. 59-61.

ПОСТУПИЛА: 29.01.2016