

- волны как вариант аутогемотрансфузии//Механизмы влияния облученной ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных.- Л.: Наука, 1986.- С. 18-25.
2. Марочков А.В., Доронин В.А., Кравцов Н.Н. Осложнения при ультрафиолетовом облучении крови// Анестезиология и реанимация, 1990. - №10. - С. 58-60.
 3. Волчарев А.П., Волчарев Е.В., Самойлова В.А. Влияние УФ-облученной крови на функциональное состояние лимфоцитов периферической крови человека //Цитология, 1990.- №1.- С. 1217-1221.
 4. Сафронов В.В., Воеводин Д.А. Влияние УФ облученной крови на иммунитет в эксперименте// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1992. - №2. - С. 178-179.
 5. Ультрафиолетовое облучение крови в медицине// Научно-практическая конференция. - Владивосток: Б.И., 1987. - С. 67.
 6. Семотюк С.С., Халаїм Є.А. Вплив опроміненої ультрафіолетовими променями крові та препарату „Ерсол“ (БАП-1), виготовленого на її основі, на деякі показники імунітету та природної резистентності в дослідях *in vitro* на *in vivo*// Фізіологічний журнал, 1994. - №2. - С. 43-45.
 7. Використання клітин крові для отримання біологічно активних сполук, виділення та очистки продуктів біотехнології/ Сандуляк Л.І., Халаїм Є.А., Власик Л.І., Халаїм К.В.// Експериментальна та клінічна фізіологія. Збірник наукових праць до 100-річчя кафедри фізіології. - Львів, 1995. - С. 280-281.
 8. Халаїм Є.А., Халаїм К.В., Власик Л.І. Вивчення дії препарату УФ-опромінення крові та фізіолого-біохімічні показники організму лабораторних тварин// XIV з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. І.П. Павлова. Тези доповідей. - К., 1994. - С. 299-300.
 9. Халаїм К.В., Власик Л.І., Халаїм Є.В. Препарат "Ерсол" як засіб стимуляції неспецифічної резистентності організму// VI Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств. Тези доповідей. - Одеса, 1996. - С. 33.
 10. Халаїм К.В., Власик Л.І., Халаїм Є.В. Препарат "Ерсол" як засіб стимуляції неспецифічної резистентності організму// VI Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств. Тези доповідей. - Одеса, 1996. - С. 33.

УДК 616.36:615.099:547.914-076.4-085.27

ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЛЕТУЧИМИ КОМПОНЕНТАМИ ЭПОКСИДНЫХ СМОЛ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ КОРРЕКЦИЯ ВОЗНИКШИХ НАРУШЕНИЙ

И.Ю.Высоцкий, доц.

В ряде предыдущих работ нами изучено влияние эпоксидных смол (ЭС) на гистологическую и биохимическую картину печени [1-6]. Однако сущность и последовательность формирования патологического процесса в печени, как и особенности действия применяемых с целью коррекции возникших структурных нарушений лекарственных средств, остаются неясными. В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные исследованиям электронно-микроскопической картины в гепатоцитах, преимущественно при хронической интоксикации ЭС [7]. С этой целью мы изучали ультраструктуру клеток печени белых крыс при остром ингаляционном воздействии летучими компонентами ЭС ЭД-20 и на фоне применения препаратов, обладающих антиоксидантными, детоксицирующими и гепатопротекторными свойствами.

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Вистар, массой 160-190 г. Острое токсическое поражение печени вызывали путем однократного 4-часового ингаляционного динамического воздействия летучими компонентами ЭС ЭД-20 в концентрации, составляющей 1/3 LC₅₀ (120-140 мг/м³) по эпихлоргидрину (ЭХГ). Ингаляционная затравка осуществлялась в

установке, смонтированной по методу А.П. Яворовского [8] в нашей модификации [1].

Ацетилцистеин вводили белым крысам внутривенно в дозе 450 мг/кг (ED_{50}), липин – внутривенно в дозе 680 мг/кг (ED_{30}) за 30 минут до начала затравки и через 5 минут после ее окончания. При комбинированном введении по лечебно-профилактической схеме ацетилцистеин использовали по 200 мг/кг, а липин – 400 мг/кг. Дозы препаратов в указанном сочетании, обеспечивающие выживание 50% животных, подбирались с помощью метода множественной линейной регрессии.

Пробы печени из парамедиокаудального сегмента правой доли размером 1мм^3 забирали через 1, 6, 12, 24, 72 и 120 ч после интоксикации и сразу же фиксировали в трехкомпонентной смеси, состоявшей из 2 мл 25% глютарового альдегида, 48 мл 2% формальдегида, приготовленного из параформальдегида и 50 мл 0,1 М фосфатного буфера (рН – 7,2). Фиксацию проводили в течение 1 часа на холоде. После первичной фиксации проводили промывку проб в трех сменах изотонического раствора сахарозы по 15 минут. Образцы дофиксировали 1% раствором четырехокси осмия (OsO_4), приготовленной на дистиллированной воде, промывали по 15 минут в двух сменах дистиллированной воды и обезвоживали по 10 минут в 50%, 70%, 96% и двух сменах 100% раствора ацетона. После этого образцы в течение двух часов выдерживали в смеси смолы – ацетон в пропорциях 1:2 и 2:1. Кусочки ткани заливали в смолу следующего состава: смесь А (эпон 812 – 31 мл, ДДА – 50 мл), смесь В (эпон 812 – 50 мл, МНА – 44,5 мл). Рабочая смесь бралась в соотношении 1:1. На каждые 5 мл добавляли 4 капли диметилполистирола (ДМП). Капсулы с образцами выдерживали в течение 48 ч при температуре 36-37 $^{\circ}C$ и 24 ч – при 56 $^{\circ}C$. Полутонкие срезы толщиной 0,25-0,5 мкм готовили на пиромитоме LKB-V, окрашивали толуидиновым синим и просматривали в световом микроскопе для выбора участков. После этого из вновь приготовленной пирамидки на ультратоме LKB-V (Швеция) готовили ультратонкие срезы для просмотра и фотографирования в электронных микроскопах фирм «GEM-III» (Япония) и «Philips» (Нидерланды). Предварительные срезы контрастировали по 15 мин растворами уранилацетата и цитрата свинца.

Как показывает электронно-микроскопическое исследование ткани печени, через 1 час после острой ингаляционной интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД-20 не обнаружено видимых морфологических изменений клеток. Первые признаки поражения выявлялись через 6 часов и сопровождалась явлениями расширения цистерн шероховатой эндоплазматической сети, частичной дегрануляцией ее мембран и вакуолизацией просвета (рис.1). Оторванные рибосомы были набухшими. Принадлежность ряда образований с нечетко выраженными мембранами, напоминающими везикулы, к эргастоплазме устанавливалась на основании наличия на их поверхности небольшого количества набухших рибосом. Во многих гепатоцитах отмечалось увеличение количества и локальная гиперплазия агранулярного цитоплазматического ретикулума. В небольшом количестве гепатоцитов, напротив, наблюдались некоторое уменьшение мембран гладкой эндоплазматической сети, сужение просвета цистерн, в результате чего она приобретала вид небольших скоплений мелких пузырьков. Митохондрии были сравнительно сохранившимися. В части из них рисунок крист стертый (рис. 1). Отмечалось некоторое снижение гликогена в гепатоцитах.

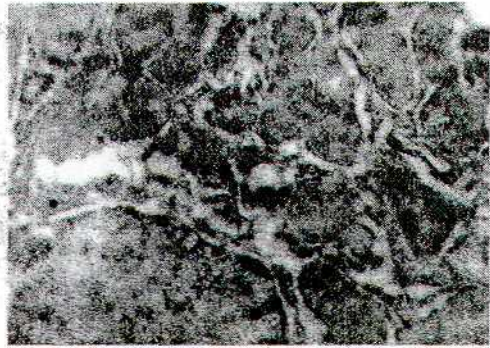
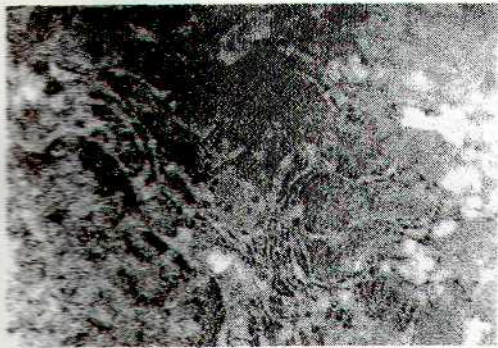


Рисунок 1 - Ультраструктура гепатоцита через 6 ч после воздействия летучими компонентами ЭС ЭД-20. Митохондрии сохранены, рисунок крист стертый. Расширение цистерн эндоплазматической сети. Т.э.м. Ув. 30000.

Рисунок 2 - Ультраструктура гепатоцита через 12 ч после воздействия летучими компонентами ЭС ЭД-20. Эндоплазматический ретикулум расширен, отечный. Митохондрии набухшие с просветленным матриксом и стертым рисунком крист. Т.э.м. Ув. 30000.

Спустя 12 часов после интоксикации явления дегрануляции мембран эндоплазматической сети увеличивались. Расширенные участки ее образовывали довольно крупные, неправильной формы вакуоли или пузырьки различной величины (рис.2). В большинстве случаев внутри они были пустыми. Количество рибосом, фиксируемых на наружных мембранах, уменьшалось. Как и в более ранний срок наблюдения, выявлялись крупные очаги гиперплазии агранулярной цитоплазматической сети, но уже с фокальными очагами некрозов в центре этих очагов, что возможно связано с ранним падением уровня сульфгидрильных групп ферментов [6] и содержания гликогена в клетках печени (рис.3). Известно, что гипертрофия гладкой эндоплазматической сети наблюдается в тех случаях, когда эндоплазматический ретикулум непосредственно участвует в метаболизме жирорастворимых чужеродных соединений [9]. Следовательно, исходя из вышеизложенного, можно предположить, что первичным местом действия и возможно метаболизма летучих компонентов ЭС ЭД-20, в том числе и растворимого в жирах эпихлоргидрина, является эндоплазматический ретикулум. Столь быстрая реакция микросомальной системы на токсическое воздействие в отличие от длительной индукции ее, например, барбитуратами, связана, по-видимому, с существующим механизмом экстренной индукции ферментов путем срочного повышения внутриклеточной концентрации ПАМФ [10, 11], уровень которого резко возрастал уже через 6 часов от момента острой интоксикации эпоксидными соединениями [4]. Кроме того, косвенным доказательством метаболизма эпоксидных соединений микросомальной системой гепатоцитов является факт раннего повреждения мембран эндоплазматического ретикулума, а также то, что один из путей детоксикации эпоксидов - гидролиз - в значительной степени лимитируется низкой активностью эпоксидгидролазы [12]. Одновременное же увеличение гладкой эндоплазматической сети и количества свободных рибосом указывает, вероятно, также и на возможность превращения под влиянием эпоксидных соединений части шероховатого ретикулума в гладкий.

Капилляры с отеками эндотелиоцитами расширены, заполнены эритроцитами. Последние обнаружены и за пределами сосудов в тканях, что связано с поражением цитоплазматической мембраны васкулярного полюса гепатоцитов. По мнению ряда авторов [16], поражение цитоплазматической мембраны васкулярного полюса гепатоцитов представляет собой морфологическую основу нарушения захвата желчного пигмента билирубина, обмен которого нарушается при многих заболеваниях печени, в том числе при поражении ее эпоксидными соединениями [17].

Спустя три суток после интоксикации происходила дальнейшая деструкция ультраструктур. В части ядер отмечались явления кариопикноза, кариорексиса и кариолизиса. В цитоплазме гепатоцитов увеличивалось число некрозов (рис.5). В сохранившихся митохондриях наблюдались включения в виде вакуолей. Эндоплазматический ретикулум был сохранен лишь в отдельных фрагментах, отечен, практически дегранулирован, что являлось следствием постоянного слущивания рибосомальных гранул (рис.6). В ткани печени обнаруживались эритроциты. В цитоплазме увеличено содержание липидов и лизосом. По-видимому, явления дезорганизации эндоплазматической сети, ведущие к нарушению синтеза белков, и выраженное некрозогенное действие эпоксидных соединений, несмотря на нарушение проницаемости мембран гепатоцитов, представляют собой основную причину снижения активности аминотрансфераз в сыворотке крови, которое мы наблюдали в ранее проведенных экспериментах.



Рисунок 5 - Ультраструктура гепатоцита через 3 суток после воздействия летучими компонентами ЭС ЭД-20. Фрагментарный некроз клетки. Кариопикноз. Т.э.м. Ув. 28000.



Рисунок 6 - Ультраструктура гепатоцита через 3 суток после воздействия летучими компонентами ЭС ЭД-20. Деградикация внутренней структуры митохондрий. Эндоплазматический ретикулум отечен, фрагментарно разрушен. Эритроциты в тканях. Т.э.м. Ув. 28000.

Через 5 суток после интоксикации на фоне сохраняющихся, но не прогрессирующих выраженных деструктивных изменений в печени с явлениями кариопикноза и кариолизиса начинали проявляться восстановительные процессы. В неизмененных гепатоцитах увеличивалась доля конденсированного хроматина. На границе между конденсированным и диффузным хроматином возрастало число перихроматиновых гранул. Уменьшалась отечность кариолемы. В митохондриях уменьшалось число вакуолей. Несколько возрастало число связанных с эндоплазматическим ретикулумом рибосом. Значительно увеличивалось число лизосом. О стабилизации их мембран свидетельствует повышение активности в цитоплазме на 3-5-е сутки эксперимента фермента лизосом кислой фосфатазы и концентрации внутриклеточного мессенджера — цГМФ. Известно, что

цГМФ, увеличивая проницаемость лизосомальной мембраны, способствует высвобождению лизосомальных ферментов и стимулирует регенераторные процессы [18]. По мнению А.Ф. Блюгера и соавторов [9], в лабилизации мембран лизосом существенную роль играет также нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях, ведущее к компенсаторному усилению гликолиза. В результате этого снижается рН среды вследствие накопления молочной и пировиноградной кислот. Однако вполне возможно, что сам эпихлоргидрин, находящийся в составе летучих компонентов ЭС, может оказывать непосредственное влияние на мембраны лизосом.

По-видимому, отмечаемые на 3-5-е сутки эксперимента изменения со стороны лизосом можно интерпретировать как начало репаративных процессов в печени, когда лизосомы выполняют свою функцию деградации поврежденных клеточных элементов до аминокислот, жирных кислот, сахаров и т.п., которые используются гепатоцитами в ходе восстановительного ресинтеза [19].

Применение в качестве лечебно-профилактического средства при интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД-20 ацетилцистеина оказывало в целом благоприятное влияние на электронно-микроскопическую картину гепатоцитов. На 3-и сутки после интоксикации большинство ядер сохраняли правильно-овальную форму. Кариолема и ядерные поры были несколько расширенными (рис.7). Лишь в отдельных ядрах отмечались явления кариопикноза и кариолизиса. Появлялись перихроматиновые гранулы. Однако сохранность цитоплазматических органелл во многих гепатоцитах была не высокая. Очаги деструкции цитоплазмы были заполнены продуктами распада органелл. В ядрах рядом расположенных гепатоцитов обнаруживалось увеличение количества диффузного хроматина, а в ядерной мембране — количества пор, что свидетельствовало об усилении регенераторного процесса и об обратимости выявленных изменений. Среди митохондрий часто встречались органеллы со стертым рисунком крист (рис.7) и изредка — с разрушенными кристами, в которых сохранилась только наружная мембрана. Вакуоли в митохондриях не обнаруживались. В гепатоцитах преобладала агранулярная часть эндоплазматического ретикулума. Цистерны его были расширены в меньшей степени, чем в группе сравнения. В незначительной части клеток сохранялись фрагментарные участки некроза. Сосуды расширены, заполнены эритроцитами и лейкоцитами. Последние обнаружены также в пространстве Дриссе. Микроворсинки гепатоцитов без видимых изменений.

Субмикроскопические изменения ультраструктур печеночных клеток на 3-й день наблюдения выявлялись нами и у животных, получавших липин, однако степень проявления их была меньше. В большинстве гепатоцитов ядра имели обычную форму и величину с небольшими более плотными участками хроматина возле внутренней ядерной мембраны. Только в отдельных клетках ядра были неправильной формы, иногда сморщенные с явлениями кариопикноза. В отличие от животных группы сравнения некротические изменения гепатоцитов встречались значительно реже и носили фрагментарный характер. Менее выраженную деструкцию претерпевали митохондрии и эндоплазматический ретикулум. Однако количество митохондрий было уменьшено, форма их в ряде случаев неправильная, рисунок крист просматривался слабо, контуры мембраны нечеткие. Лизосомы больше скапливались у билиарного полюса гепатоцита. Отмечалось расширение полостей зернистого эндоплазматического ретикулума с менее выраженной дегрануляцией его мембран. В цитоплазме

гепатоцитов возрастало содержание гликогена, а липидные гранулы встречались гораздо реже.



Рисунок 7 - Ультраструктура гепатоцита через 3 суток после воздействия летучими компонентами ЭС ЭД-20. Лечение ацетилцистеином. Увеличение доли диффузного хроматина. Появление перихроматиновых гранул. Митохондрии овальной формы со стертым рисунком крист. Ядерные поры расширены. Эндоплазматический ретикулум менее отечен. Т.э.м. Ув. 30000.

Рисунок 8 - Ультраструктура гепатоцита через 3 суток после воздействия летучими компонентами ЭС ЭД-20. Сочетанное применение ацетилцистеина с липином. Увеличение числа светлых и темных перихроматиновых гранул на границе между конденсированным и диффузным хроматином. Митохондрии сохранены. Т.э.м. Ув. 30000.

Еще более выраженные сдвиги в сторону нормализации клеточных элементов отмечались на 3-и сутки после интоксикации при комбинированном применении по лечебно-профилактической схеме ацетилцистеина с липином. Сохранность цитоплазматических органелл была более высокой, чем при раздельном применении этих препаратов. Форма ядра обычная. В ядре увеличивалась доля диффузного хроматина и перихроматиновых гранул (рис.8). Во многих гепатоцитах увеличивалось количество митохондрий. Набухание части этих органелл было незначительным, что свидетельствует об обратимости возникших нарушений. Содержание свободных рибосом и полисом в цитоплазме уменьшено. Отчетливо просматривалась гипертрофия и гиперплазия значительного количества митохондрий и особенно гранулярной цитоплазматической сети усеянной большим количеством рибосом. Это свидетельствует о более раннем включении процессов внутриклеточной репаративной регенерации в гепатоцитах леченных животных. Наблюдалось увеличение количества элементов гладкой цитоплазматической сети, что, вероятно, является морфологическим критерием индукции ферментных систем, которые участвуют в гидролизе, конъюгации и восстановлении эпоксидных соединений. В отдельных клетках обнаруживались средней степени расширения полостей цистерн эргастоплазмы и небольшие фрагменты ее разрушения. Изредка встречались липидные гранулы. Лизосомы не обнаруживались. Некротические изменения встречались гораздо реже, чем в предыдущих сериях исследований и носили фрагментарный характер. В различных областях цитоплазмы были заметны розетки гликогена. Однако количество их было уменьшено.

Таким образом, полученные результаты экспериментов позволяют заключить, что при острой интоксикации летучими компонентами ЭС ЭД-20 наиболее ранние изменения, возникающие уже через 6 часов после

интоксикации, происходили в эндоплазматическом ретикулуме. Наряду с деструктивными процессами, в эндоплазматической сети отмечались увеличение и гипертрофия ее гладкой части, что, по-видимому, является косвенным подтверждением ранее высказанного нами предположения о возможном участии в восстановлении эпоксидов флавопротеидного участка микросомальной электронно-транспортной цепи, который представляет собой NADPH-цитохром-с-редуктазу [20]. Через 12 часов в патологический процесс вовлекались митохондрии. Повреждения ядерного аппарата обнаруживались спустя 24 часа, а увеличение количества и активности лизосом – через 72-120 часов. Некробиотические, дегенеративные и некротические процессы, наиболее выраженные на 3-5-е сутки после интоксикации, сопровождались нарастающими явлениями внутриклеточной репаративной регенерации с максимумом на 5-е сутки. Сопоставляя ранее полученные результаты по определению в ткани печени и сыворотке крови диеновых конъюгатов, лейкотриенов, цАМФ, аминотрансфераз, сульфгидрильных групп и др. [3-6] следует заключить, что биохимические изменения в гепатоцитах предшествуют морфологическим.

Применение по лечебно-профилактической схеме ацетилцистеина, липина или их сочетания значительно сдерживало развитие патологических изменений в гепатоцитах. Комбинированное воздействие ацетилцистеина с липином способствовало также более раннему включению регенеративных процессов в печени.

В заключение выражаю благодарность заведующей лабораторией электронной микроскопии ЦНИЛ Луганского медицинского университета д-ру мед. наук Павловой Т.В. за помощь и консультации при проведении данного фрагмента исследований.

SUMMARY

There was conducted an electronic-microscopic examination of the liver tissue of the male albino rats line Vistar in acute (after 6, 12, 24, 72 and 120 hours) inhalational dynamic intoxication by the flowing components of the epoxyde tar (ET) ED-20 in the concentrations of 120-140 mg/sq.m. by epichlorhydrine (1/3 LC₅₀). It was found that in the influence of ET the earliest changes arised in the endoplasmatic reticulum after 6 hours after the inducing. Besides destructive processes the endargement and hypertrophy of its smooth part was found. After the 12 hours the mitochondriae, after 24 hours – the nuclear apparatus, after 72-120 hours – lysosomes were involving in the pathologic process. The necrotic changes were mostly expressed in the 3-5 days of the experiment. The intracellular reparative regeneration was maximal after 5 days of the experiment.

The usage of acetylcysteine, lipine or their combinations by the curative-prophylactic scheme was braking the development of pathologic changes in the hepatocytes. Combination of these medicines was due to the earlier activation of the regeneratoric processes in the liver.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Высоцкий И.Ю. Патоморфологические критерии эффективности ацетилцистеина и липина при токсическом поражении печени летучими компонентами эпоксидной смолы ЭД-20 // Вісник СумДУ, 1999. - №2. - С.142-149.
2. Высоцкий И.Ю. Влияние кверцетина, липина и ацетилцистеина на печень, пораженную летучими компонентами эпоксидной смолы ЭД-20// Вісник проблем біології і медицини, 1999. - №10. - С. 91-97.
3. Состояние монооксигеназной и антиоксидантной систем при воздействии экстремальных факторов / В.Д. Лукьянчук, И.Ю. Высоцкий, Л.В. Савченкова и др. // Экология промышленного региона Донбасса: Сб. науч. тр. Луганского мед. ин-та. – Луганск, 1993. – С. 98-102.
4. Новые аспекты фармакотерапии интоксикаций промышленными веществами / В.Д. Лукьянчук, И.Ю. Высоцкий, Л.В. Савченкова, Г.В. Брюханов // Экология промышленного

- региона Донбасса и реактивность организма: Сб. науч. тр. Луганского мед. ин-та. - Вып. 7. - Луганск, 1990. - С. 61-67.
5. Высоцкий И.Ю. Фармакологическая эффективность кверцетина при остром ингаляционном поражении печени летучими компонентами оксидных смол // Матеріали II наукової сесії "Актуальні проблеми екологічної та клінічної імунології, алергології та генетики", Київ - Луганськ, 1993.-5 с.
 6. Высоцкий И.Ю. Эффективность кверцетина и ацетилцистеина при токсическом поражении печени летучими компонентами оксидных смол // Вісник СумДУ, 1998. - №1. - С. 131-134.
 7. Витрищак В.Я. Гепатотоксические и иммунные нарушения у работающих с оксидными композициями, их раннее выявление, коррекция и первичная профилактика: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - Ростов-на-Дону. - 1990. - 26 с.
 8. Яворовский А.П. Гигиена труда при получении и переработке оксидных смол и пластических масс: Дис... д-ра мед. наук: 14.00.07. - К., 1990. - 494 с.
 9. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я., Залцмане В.К. Роль нарушений функций мембран в патологии печени // Биомембраны, структура, функции, медицинские аспекты.- Рига: Зинатне, 1981, С.185-195.
 10. Влияние фенотбарбитала, ионола и сАМР на активность ферментов метаболизма глутатиона у грызунов / Л.С. Колесниченко, В.И. Кулинский, Н.С. Манторова, Л.А. Шапиро // Укр. биохим. ж. - 1990. - 62, №4. - С. 60-66.
 11. Ялкут С.И., Котова С.А. Циклические нуклеотиды и особенности гомеостаза при аллергии. - Киев: Наукова думка, 1987. - 184 с.
 12. Bromobenzene-induced liver necrosis. Protective role of glutathione and evidence for 3,4-bromobenzene oxide as the hepatotoxic metabolite / D. Jollow, J.R. Mitchell, N. Zampaglione, J. Gillette // Pharmacology. - 1974. - 11, №3.- P. 151-169.
 13. Лукьянчук В.Д. Изыскание специфических средств лечения отравлений эпихлоргидрином и продуктами его синтеза: Автореф. дис...канд. мед. наук. - Киев, 1979. - 24 с.
 14. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я. Молекулярно-биологический этап изучения патологии печени // Успехи гепатологии. - Рига, 1973. - Вып. 4. - С. 7-38.
 15. Арчаков А.И., Карузина И.И. Молекулярные механизмы взаимодействия четыреххлористого углерода с мембранами эндоплазматического ретикулума печени // Успехи гепатологии. - Рига, 1973. - Вып. 4. - С. 39-59.
 16. Карташова О.Я., Максимова Л.А. Функциональная морфология печени. - Рига: Зинатне, 1979. - 117 с.
 17. Лукьянчук В.Д., Стефанов А.В., Высоцкий И.Ю. Фармакотерапия липином токсических поражений печени летучими компонентами оксидных смол // Актуальні проблеми клінічної фармакології: Тези доп. I Української наукової конференції за участю країн СНД. - Вінниця, 1993. - С. 112-113.
 18. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. - Ленинград: Медицина, 1986. - 280 с.
 19. Покровский А.А., Тутельян В.А. Лизосомы. - М., 1976. - 382 с.
 20. Высоцкий И.Ю. Изыскание антидотно-лечебных средств при острой интоксикации оксидными соединениями // Вісник СумДУ. - 1999. - №1. - С. 115-124.