

Сравнительная характеристика гепатотропного действия урсодезоксихолевой и тауроурсодезоксихолевой кислот

Данченко Е.О.

Витебский государственный университет им. П.М. Машерова

Danchenko E.O.

Vitebsk State University named after P.M. Masherov, Belarus

Comparative characteristics of ursodeoxycholic and tauroursodeoxycholic acids hepatotropic action

Резюме. На основании анализа молекулярно-структурных механизмов повреждения и восстановления печени экспериментально обоснован классификационный признак гепатотропных препаратов на основе их цитотоксичности в терапевтическом диапазоне доз: 1) препарат, обладающий цитотоксичностью на клеточном уровне, действует посредством стимуляции процессов репаративной регенерации (урсодезоксихолевая кислота – УДХК); 2) препарат, обладающий микроальтерационным эффектом на уровне субклеточных мембранных структур, стимулирует процессы физиологической регенерации и повышает адаптивные свойства гепатоцитов (тауроурсодезоксихолевая кислота – ТУДХК).
Ключевые слова: печень, урсодезоксихолевая кислота, тауроурсодезоксихолевая кислота, цитотоксичность.

Summary. Based on the analysis of molecular and structural mechanisms of damage and recovery of the liver experimentally substantiated classification feature hepatotropic drugs on the basis of their cytotoxicity in the therapeutic dose range: 1) preparation possessing cytotoxicity at the cellular level, acting through the stimulation of reparative regeneration (ursodeoxycholic acid – UDCA), 2) drug having a damaging effect on the level of subcellular membrane structures, stimulates physiological regeneration and enhances the adaptive properties of hepatocytes (tauroursodeoxycholic acid – TUDCA).

Keywords: liver, ursodeoxycholic acid, tauroursodeoxycholic acid, cytotoxicity.

В организме человека желчные кислоты выполняют две важнейшие функции: во-первых, как детергенты они участвуют в солюбилизации холестерина в желчном пузыре и обеспечивают абсорбцию водонерастворимых веществ в тонком кишечнике; во-вторых, они относятся к регуляторным молекулам [20]. Желчные кислоты являются активаторами специфических ядерных рецепторов в клетках печени и пищеварительного тракта. Активация таких рецепторов изменяет экспрессию генов, которые кодируют ферменты и белки, участвующие в регуляции желчными кислотами метаболизма глюкозы, жирных кислот, образования, превращения и транспорта липидов липопротеинами и энергетического обмена. В системе кишечно-печеночной рециркуляции желчные кислоты выступают как сигнальные молекулы во время цикла питания/голод [21, 25]. При нарушении биорегуляторной функции желчных кислот развивается неалкогольная жировая болезнь печени [1, 8, 23].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК, 3 α ,7 β -дигирокси-5 β -холан-24-овая кислота) является вторичной минорной желчной кислотой и образуется в кишечнике в результате эпимеризации 7-гидроксильной группы хенодесоксихолевой кислоты под действием бактерий. УДХК обладает меньшей поверхностной активностью,

растворимостью в липидах, детергентными свойствами и образует мицеллы при более высокой концентрации, чем гидрофобные желчные кислоты. В клинической практике УДХК применяется при лечении желчнокаменной болезни, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, острых, хронических, аутоиммунных, алкогольных гепатитов, лекарственных холестазов, при трансплантации и других заболеваниях печени. Основной эффект УДХК заключается в изменении гидрофобно/гидрофильного баланса желчных кислот. При заболеваниях печени УДХК снижает концентрацию токсичных гидрофобных желчных кислот и увеличивает концентрацию гидрофильных желчных кислот в желчи, сыворотке крови [13, 16]. Однако остается нерешенным вопрос о перспективах применения в клинике более гидрофильного, чем УДХК, препарата – на основе тауроурсодезоксихолевой кислоты (ТУДХК).

Цель исследования – сравнительный анализ фармакодинамики урсодезоксихолевой и тауроурсодезоксихолевой кислот при моделировании различных патологических процессов в ткани печени.

Материалы и методы

Эксперименты поставлены на 400 белых беспородных крысах-самцах породы Вистар массой 180–200 граммов.

Гепатотропные препараты УДХК и ТУДХК предоставлены фирмой Dr. Falk Pharma GmbH (Германия). Для оценки физиологической регенерации препараты УДХК и ТУДХК вводили крысам интрагастрально в дозе 200 мг/кг в течение 20 дней. Контрольные животные получали интрагастрально 1% раствор метилцеллюлозы (МЦЛ). В подгруппах подопытных и контрольных животных через сутки после последнего введения препаратов и МЦЛ производились 70% частичная гепатэктомия (ЧГЭ) или ишемия печени. ЧГЭ проводили в утренние часы под эфирным наркозом в соответствии с классическим методом Хиггинса и Андерсона (1931). Частичную ишемию печени воспроизводили под эфирным наркозом путем окклюзии микрожаромом центральной и левой боковой долей печени в течение 20, 60 или 180 минут, тотальную – в течение 30 минут. Контрольные животные подвергались ложной операции (лапаротомия и зашивание брюшной стенки). Однократное внешнее γ -облучение осуществлялось на установке ИГУР с мощностью дозы $2,7 \times 10^{-4}$ Гр/с и фокусным расстоянием 3 м в дозах 0,25 и 5,0 Гр. Исследуемые препараты вводились с период развития транзитной радиационно-индуцированной дислипидемии (ДЛП) с 10-х по 17-е сутки [9]. Часть животных получала УДХК (50 мг/кг) и

ТУДХК (50 мг/кг) в период регрессии ДЛП (17–23-е сутки) и после ЧГЭ в дозе 5 мг/кг, проводимой на 17-е сутки после облучения. Алиментарную гиперхолестеринемию воспроизводили путем содержания крыс на атерогенной диете, включающей 3,5% холестерина, 0,2% метилтиоурацила и 20% прогетого подсолнечного масла на 100 г стандартного корма. Исследовали количество ДНК и РНК в гомогенатах и ядрах, а также интенсивность синтеза ДНК в гепатоцитах. Определяли содержание холестерина, триглицеридов, количество диеновых конъюгатов, концентрацию малонового диальдегида (МДА) в виде ТБК-позитивных веществ, активность супероксиддисмутазы (СОД), оценивали скорость перекисного окисления липидов (ПОЛ). Основные биохимические параметры сыворотки крови и активность ферментов определяли с помощью стандартных наборов фирмы «Кормей ДиАна». Морфологические исследования проводили в парафиновых срезах печени, окрашенных гематоксилин-эозином. Для электронномикроскопических исследований кусочки печени фиксировали 1% раствором четырехокси осмия на 0,1 М буфере Миллонига при pH 7,4 и температуре 4°C в течение 2 ч, затем дегидратировали в спиртах восходящей концентрации и ацетоне и заливали в смесь эпон и аралдита. Срезы, изготовленные на ультратоме LKB-III, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали с помощью электронного микроскопа ПЭМ-100.

Результаты и обсуждение

1. Действие УДХК и ТУДХК на интактную печень. Введение препарата УДХК интактным животным вызвало появление в печени единичных клеток с вакуольной дистрофией, лизисом и пикнозом ядер, а также единичных микронекрозов, слабо выраженных признаков воспалительной реакции. При электронной микроскопии не выявлено изменений ядер и ядрышек, однако количество крист в митохондриях, число свободных рибосом было сниженным, число связанных рибосом, гантелеобразных (делящихся) и мелких (новообразованных) митохондрий было увеличено, снижено количество перокси-сом, выявлены признаки микровакуолизации цитоплазмы, что свидетельствует о повреждении препаратом УДХК ультратонких структур гепатоцитов. Такое микроповреждающее действие стимулировало восстановительные процессы в печени, что подтверждается результатами светооптической морфометрии. Показано статистически достоверное увеличение

количества митозов ($0,28 \pm 0,032\%$), двуядерных ($80,7 \pm 8,25\%$) и гиперхромных ($2,5 \pm 0,08\%$) клеток в печени крыс, получавших препарат УДХК, по сравнению с интактными животными ($0,03 \pm 0,012\%$, $23,5 \pm 4,5\%$ и $0,97 \pm 0,07\%$, $P < 0,001$). По всей видимости, микроповреждающее действие УДХК можно рассматривать как адекватный стимул синхронного вступления гепатоцитов в деление. Этот процесс сопровождался увеличением в сыворотке крови содержания мочевой кислоты на 46,7%, мочевины – на 83,5%, уменьшением уровня холестерина – на 50,7%, триглицеридов – на 28,9%; ХС ЛПВП – в 1,92 раза и ХС ЛПОНП – в 1,71 раза. Таким образом, мембранотропное действие УДХК при хроническом применении препарата реализовалось в виде комплекса микроповреждающих эффектов, обеспечивающих включение восстановительных процессов на структурном и функциональном уровнях, что и определяет терапевтическую фармакодинамику препарата.

После интрагастрального введения препарата ТУДХК, не обладающего цитотоксичностью, при световой микроскопии срезов печени крыс не выявлено микроповреждающих эффектов [12]. При морфометрическом анализе обнаружено достоверное увеличение количества гиперхромных ($1,32 \pm 0,12\%$ – ТУДХК и $0,97 \pm 0,07\%$ – МЦЛ, $P < 0,05$) и двуядерных клеток ($39,5 \pm 1,27\%$ – ТУДХК и $23,5 \pm 4,50\%$ – МЦЛ, $P < 0,01$), что является признаком активации внутриклеточной регенерации. При электронной микроскопии обнаружены признаки повреждения ультратонких структур, характеризующиеся наличием многочисленных полиморфных митохондрий и гантелеобразных (делящихся) форм митохондрий (клетки с такими митохондриями рассматриваются как клетки, находящиеся в состоянии специфической деятельности), множество свободных рибосом (признак активации биосинтеза белка для собственных нужд клетки). Исследование холестеринного спектра сыворотки крови выявило менее выраженную гипохолестеринемию по сравнению с препаратом УДХК, причем уменьшение происходило за счет ЛПНП. Биохимические параметры сыворотки крови (мочевина, мочевая кислота, билирубин, альбумин, активность сывороточных ферментов) не отличались от интактных животных. Полученные результаты позволяют констатировать микроповреждающие эффекты препарата ТУДХК на уровне ультратонких структур клетки. Это, вероятно, обеспечивает увеличение

функционального потенциала клетки [4].

2. Применение УДХК и ТУДХК при репаративной регенерации печени. Для оценки репаративной регенерации печени после 20-дневного введения препаратов УДХК и ТУДХК производили операцию 70% ЧГЭ для синхронизации вступления гепатоцитов в деление. Предварительное 20-дневное введение УДХК стимулировало репаративную регенерацию печени, что подтверждалось динамикой содержания нуклеиновых кислот, смещением пика синтеза ДНК на 18–24 часа после ЧГЭ (контрольная группа 24–30 ч). Через 10 суток после ЧГЭ отмечена тенденция к нормализации основных биохимических параметров сыворотки крови и печени подопытных животных. В митотическую фазу репаративной регенерации печени (1–4-е сутки после ЧГЭ) у крыс, предварительно получавших УДХК, митотическая активность гепатоцитов была достоверно выше ($12,3 \pm 1,86\%$), чем у крыс, получавших МЦЛ ($7,24 \pm 0,76\%$, $P < 0,001$). В гипертрофическую фазу репаративной регенерации печени (6–10-е сутки после ЧГЭ) у подопытных крыс митотический индекс был достоверно ниже ($0,15 \pm 0,0156\%$ против $0,30 \pm 0,026\%$ в контроле, $P < 0,001$), а морфологические изменения в регенерирующих гепатоцитах были выражены в меньшей степени, чем у контрольных животных. Таким образом, микроальтерационное действие препарата УДХК стимулировало процессы регенерации в ткани печени. Удаление 70% ткани печени в этот период сопровождалось более выраженной репаративной регенерацией органа.

Предварительное введение ТУДХК не оказало заметного влияния на параметры регенерирующей печени у крыс. Однако при регенерации печени после 70% ЧГЭ у облученных крыс введение препарата ТУДХК способствовало частичной нормализации содержания нуклеиновых кислот в печени и следующим позитивным изменениям в холестеринном спектре сыворотки крови: уменьшение ХС ЛПОНП на 48,8% ($P < 0,01$) при введении интактным животным и увеличение уровня ХС ЛПВП на 63,4% ($P < 0,01$) у крыс, облученных в дозе 0,25 Гр. Во всех экспериментальных группах обнаружен антиоксидантный эффект препарата ТУДХК, который проявился уменьшением содержания продуктов ПОЛ в печени и увеличением общей антиоксидантной активности. Изучение биохимических параметров сыворотки крови крыс, получавших препарат ТУДХК, показало, что препарат обладал гипогликемическим и гиперурикемиче-

ским эффектами, что, возможно, является отражением стимуляции препаратом азотистого обмена и обмена нуклеиновых кислот. Наиболее общее в действии препарата ТУДХК в процессе регенерации – увеличение содержания мочевой кислоты, вносящей существенный вклад в систему антиоксидантной системы организма.

3. Применение УДХК и ТУДХК при ишемии печени. Предварительное введение препарата УДХК ускоряло течение регенераторных процессов после 20-минутной частичной ишемии левой и центральной долей печени, что доказано более быстрой нормализацией содержания нуклеиновых кислот в печени и параметров липидтранспортной системы к 10-м суткам, основных биохимических параметров сыворотки крови – к 4-м суткам реперфузионного периода. Увеличение содержания мочевой кислоты (в 1,4 раза, $P < 0,001$), уменьшение содержания альбумина (на 15,2%, $P < 0,05$) и общего белка (на 12,2%, $P < 0,001$) в сыворотке крови к концу ишемического периода у крыс, получавших УДХК, косвенно свидетельствует о включении восстановительных процессов в печени до ишемии. Репаративная регенерация печени после 60-минутной частичной ишемии печени характеризовалась смещением пика включения [³H]тимидина в ДНК на 18 ч после ишемии у крыс, получавших препарат УДХК, более выраженным увеличением содержания РНК в ранние сроки регенерации и нормализацией содержания ДНК к 4-м суткам реперфузионного периода. Предварительное введение препарата УДХК способствовало увеличению степени гипохолестеринемии после ишемии и в постишемическом периоде, более быстрой нормализации липидного спектра сыворотки крови и проявлению мембраностабилизирующего эффекта. Двадцатидневное введение препарата УДХК предотвращало уменьшение скорости биосинтеза ДНК в ишемизированных долях печени через 12 часов и увеличивало интенсивность биосинтеза ДНК в 1,46 раза через 24 часа и в 1,34 раза через 30 часов после 180-минутной частичной ишемии печени. Однако в этих условиях препарат УДХК не оказал закономерного позитивного влияния на основные биохимические параметры сыворотки крови и усугублял нарушения липидтранспортной системы в ранний постишемический период.

Предварительное введение препарата ТУДХК способствовало увеличению удельной радиоактивности ДНК ядер

гепатоцитов в ишемизированных долях печени после 180-минутной частичной ишемии в 1,21–1,36 раза на протяжении всего постишемического периода, но без смещения пика биосинтеза ДНК. В отличие от препарата УДХК, при 180-минутной частичной ишемии обнаружен выраженный мембраностабилизирующий и нормолипидемический эффекты препарата ТУДХК. Электронномикроскопическое исследование показало более значительные изменения ультраструктур гепатоцитов на 4-е сутки восстановления кровотока после 180-минутной ишемии на фоне применения препарата УДХК и признаки усиления функциональной напряженности клеточных структур. Предварительное введение препарата ТУДХК вызвало менее выраженные изменения ультраструктур клеток печени после 180-минутной ишемии по сравнению с контрольными животными. К 20-м суткам восстановления кровотока ультраструктура гепатоцитов большинства крыс, получавших ТУДХК, в основном соответствовала нормальной печени.

Позитивный эффект препарата УДХК на репаративную регенерацию печени выявлен при 30-минутной общей ишемии: увеличение включения [³H]тимидина в ДНК ядер гепатоцитов через 24 и 48 часов после ишемии, нормализация содержания РНК, гипохолестеринемический эффект к 10-м суткам реперфузии, ускорение нормализации антиоксидантной системы, структуры мембран и основных биохимических параметров сыворотки крови. Предварительное введение препарата ТУДХК способствовало ускорению нормализации содержания нуклеиновых кислот и скорости биосинтеза ДНК в печени крыс после 30-минутной общей ишемии. В реперфузионном периоде выявлены гомеостатические эффекты препарата ТУДХК на систему ПОЛ (уменьшение содержания диеновых конъюгатов и МДА) в печени, активность ферментов и основные биохимические показатели сыворотки крови. Приведенные результаты доказывают, что включение процессов регенерации печени при введении препарата УДХК лежит в основе репаративной регенерации при нарушении печеночного кровотока. Препарат ТУДХК стимулирует процессы репаративной регенерации печени, возможно, путем ультрамикроральтерационных механизмов, а также антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия [2, 6].

4. Применение УДХК и ТУДХК при окислительном стрессе. Препарат УДХК

в дозе 200 мг/кг обладал нормохолестеринемическим действием при малой дозе внешнего γ -облучения (0,25 Гр). При сублетальной дозе облучения 5,0 Гр препарат усугублял нарушения липидтранспортной системы, что подтверждает наличие цитотоксического эффекта. Препарат УДХК препятствовал накоплению липидов в печени облученных крыс, нормализовал содержание нуклеиновых кислот, обладал положительным мембранотропным действием и не оказывал негативного влияния на содержание глюкозы, мочевины и билирубина в сыворотке крови. При интрагастральном введении препарата УДХК интактным животным в дозах 50 и 100 мг/кг не выявлено признаков цитотоксического эффекта. В периоде развития и регрессии радиационно-индуцированной ДЛП при сублетальной дозе облучения обнаружена нормализация некоторых параметров транспорта липидов при применении препарата УДХК в дозе 50 мг/кг. При воспроизведении алиментарной гиперхолестеринемии параллельное введение УДХК уменьшало накопление холестерина в печени на 57,2% ($P < 0,001$) и триглицеридов – на 29,2% ($P < 0,02$), а также препятствовало снижению содержания ДНК в гомогенатах и ядрах гепатоцитов. Однако выявлены более выраженные нарушения транспорта липидов (уменьшение ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП и увеличение ХС ЛПНП) сыворотки крови подопытной группы животных. Обнаружен положительный эффект препарата УДХК на активность сывороточных АлАТ, ГГТ и ЩФ. Препарат УДХК нормализовал биосинтез ДНК, а также содержание белков и липидов в регенерирующей печени крыс в условиях алиментарной гиперхолестеринемии, обладал незначительным гипогликемическим эффектом [10].

У интактных животных отмечено увеличение содержания альбумина и общего белка в сыворотке крови. При низкой дозе облучения введение препарата ТУДХК в периоде развития радиационно-индуцированной ДЛП снижало уровень общего холестерина в 1,83 раза ($P < 0,001$) и ХС ЛПНП – в 4,6 раза ($P < 0,001$); при сублетальной дозе облучения (5,0 Гр) отмечалась практически полная нормализация содержания основных классов липопротеинов и увеличение по сравнению с контролем содержания ХС ЛПВП в 1,24 раза ($P < 0,01$). Введение препарата ТУДХК на 17–23-е сутки после облучения обеспечило гипохолестеринемический эффект у крыс, облученных в дозе 0,25 Гр, но за счет ХС ЛПВП, а при облучении в дозе

5,0 гр – за счет ХС ЛПНП. У интактных крыс и у крыс, облученных в обеих дозах, отмечены стимуляция белоксинтезирующей функции гепатоцитов, проявляющаяся в увеличении содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови, гипогликемический и гипоферментемический эффекты [5].

5. Эффекты низких доз УДХК и ТУДХК. Применение препарата УДХК в малой дозе (5 мг/кг) не влияло на содержание нуклеиновых кислот и течение регенераторных процессов в митотическую и гипертрофическую фазы регенерации печени после 70% ЧГЭ у интактных животных, а также при введении облученным крысам. Однако в сыворотке крови облученных крыс отмечен гипохолестеринемический эффект, обусловленный уменьшением содержания атерогенных липопротеинов. Семикратное применение препарата УДХК после ЧГЭ у интактных крыс не оказало влияния на течение регенераторных процессов в печени, что доказывалось параметрами содержания нуклеиновых кислот в печени, основных биохимических параметров и липидного спектра в сыворотке крови. Позитивное влияние препарата УДХК (5 мг/кг) на содержание (соотношение) основных классов липопротеинов в некоторых экспериментальных группах может быть обусловлено выявленным антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектами.

В результате применения препарата ТУДХК в дозе 5 мг/кг у интактных животных отмечены признаки биостимулирующего эффекта, который выражался в увеличении содержания РНК в гомогенатах и уменьшении в ядрах гепатоцитов. При репаративной регенерации печени после ЧГЭ предварительное введение препарата ТУДХК способствовало ускорению регенераторных процессов, что подтверждалось снижением включения [³N]тимидина в ДНК по сравнению с крысами, получавшими МЦП, через 24 часа после гепатэктомии и нормализацией к этому сроку содержания нуклеиновых кислот и уровня мочевой кислоты в сыворотке крови до значений интактных животных. Не исключено, что вероятной причиной этого эффекта является сдвиг включения меченого тимидина во времени из-за более синхронного вступления гепатоцитов в деление.

На основании проведенных исследований и данных анализа литературных источников можно сделать заключение, что молекулярные механизмы действия гепатотропных веществ, включая лекарствен-

ные препараты, определяются отсутствием, наличием и степенью выраженности их цитотоксичности [17, 18]. Гепатотропные препараты можно разделить на 2 группы: не проявляющие цитотоксичности в терапевтическом диапазоне доз и обладающие разной степенью цитотоксичности, которая компенсируется гомеостатическими механизмами. К не проявляющим цитотоксичности гепатотропным веществам следует отнести эндогенные биорегуляторы пролиферации и дифференцировки гепатоцитов (ростовые вещества), экзогенные низкомолекулярные вещества, способные включаться в специфичные для гепатоцита метаболические процессы и препараты прямого антинекрозогенного и/или антиапоптозогенного действия. Обладающие разной степенью цитотоксичности гепатотропные вещества оказывают микроповреждающее действие, вызывающее активацию механизмов регенерации, что обеспечивает более эффективное протекание восстановительных процессов в органе. Оценка цитотоксичности препаратов базируется на определении прямого цитотоксического эффекта с использованием культур клеток с редуцированным эндоплазматическим ретикуломом, опосредованных цитотоксических эффектов через продукцию цитокинов и выявлении действия на процессы апоптоза и/или некроза в изолированных гепатоцитах [3].

Завершая изложение собственных материалов, следует отметить, что в большинстве статей, посвященных монотерапии УДХК, демонстрируются исключительно позитивные результаты действия на уровне печени и внепеченочных тканей [24]. Тем не менее, накапливаются данные о целесообразности более равномерного во времени выделения препарата УДХК из иммобилизованной формы для предотвращения цитотоксических эффектов [7] или разработки способов применения УДХК в комбинации с другими препаратами для достижения оптимального лечебного эффекта [11, 19, 22]. Продолжаются интенсивные исследования по изучению фармакодинамики ТУДХК в эксперименте как возможной альтернативы применению УДХК [14, 15, 26].

Таким образом, проведенные исследования показали, что исследуемые препараты обладают гепатотропными свойствами, которые реализуются различными механизмами. Препарат УДХК вызывает микроальтерерирующее действие на клеточном уровне, ведущее к синхронизации вступления гепатоцитов в деление, а препарат ТУДХК – на внутриклет-

точном уровне, что приводит к активации физиологической и репаративной регенерации печени. Вероятно, исследование фармакодинамики ТУДХК должно продолжиться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буко В.У., Нарута Е.Е., Белановская Е.Б. и др. // Белорусские лекарства. М-лы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 2–3 ноя. 2010 г. – Минск: 2010. – С.39–41.
2. Данченко Е.О. // Биохимические аспекты жизнедеятельности биологических систем: Сб. науч. тр. – Гродно, 2000. – С.91–95.
3. Данченко, Е.О. // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2012. – №2. – С.22–31.
4. Данченко Е.О., Чиркина И.А., Ольшанников В.В. и др. // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы. М-лы VII Междунар. конф., 10–11 апр. 2009 г. – Минск: БГУ, 2009. – С.87–89.
5. Данченко Е.О., Чиркина И.А., Ольшанникова В.В. // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы. М-лы VIII Междунар. конф., 2–3 апр. 2010 г. – Минск: БГУ. – Ч.1. – 2010 – С.110–113.
6. Данченко Е.О., Чиркина И.А., Ольшанникова В.В. // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы. М-лы VII Междунар. конф., 6–7 апр. 2012 г. – Минск: БГУ, 2012. – С.145–147.
7. Куликов В.А., Данченко Е.О., Морозова А.А. и др. // Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза: М-лы междунар. науч. конф. – Гродно, 2000. – Ч.1. – С.286–289.
8. Силिवончик Н.Н. // Мед. новости. – 2003. – №7. – С.49–54.
9. Чиркин А.А., Цыкунова И.В., Доценко Э.А., Цыбин А.К. Атеросклероз и радиация – Йомель: Сож, 1999. – 128 с.
10. Чиркин А.А., Чиркина И.А., Данченко Е.О. и др. // Биологическая активность и транспорт лекарственных веществ: сб. ст. – Гродно, 1999. – С.172–186.
11. Чиркин А.А., Данченко Е.О., Буко В.У. и др. // Актуальные вопросы гепатологии. М-лы 9-го Междунар. симпозиума гепатологов Беларуси. Брест, 29–30 сент. 2011 г. – Гродно: ГРМУ, 2011. – С.182–183.
12. Чиркина И.А., Ольшанникова В.В., Данченко Е.О. // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы. М-лы VI Междунар. конф., 4–5 апр. 2008 г. – Минск: БГУ, 2008. – С.222–224.
13. Aranha M.M., Cortez-Pinto H., Costa A. et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol.20, N6. – P.519–525.
14. Baiocchi L., Tisone G., Russo N.A. et al. // Transplant. International. – 2008. – Vol.21, N8. – P.792–800.
15. Berger E., Haller D. // Biochem. Biophys. Research Commun. – 2011. – Vol.409, N4. – P.610–615.
16. Chiang J.Y.L. Bile acids: Regulation of synthesis // J. Lipid Research. – 2009. – Vol.50, N10. – P.1955–1966.
17. Chirkin A.A., Danchenko E.O., Dargel R. // Medical Science. – 1999. – Vol.5, suppl.1. – P.109–115.
18. Danchenko E., Petermann H., Chirkin A. et al. // Exp. Toxicol. Pathol. – 2001. – Vol.53. – P.222–224.
19. He H., Mennone A., Boyer J.L. et al. // Hepatology. – 2011. – Vol.53, N2. – P.548–557.
20. Hofmann A.F., Hagey L.R., Krasowski M.D. et al. // J. Lipid Research. – 2010. – Vol.51, N2. – P.226–246.
21. Hylemon P.B., Zhou H., Pandak W.M. et al. // J. Lipid Research. – 2009. – Vol.50, N8. – P.1509–1520.
22. Levy C., Peter J.A., Nelson D.R. et al. // Alimentary Pharmacol. Therapeut. – 2011. – Vol.33, N2. – P.235–242.
23. Pols T.W.H., Noriega L.G., Nomura M. et al. // J. Hepatol. – 2011. – Vol.54, N6. – P.1263–1272.
24. Roma M.G., Toledo E.D., Boaglio A.C. et al. // Clin. Science. – 2011. – Vol.121, N12. – P.523–544.
25. Trauner M., Baghdasaryan A., Claudel T. et al. // Digestive Diseases. – 2010. – Vol.28, N1. – P.220–224.
26. Wimmer R., Hohenester S., Pustl T. et al. // Gut. – 2008. – Vol.57, N10. – P.1448–1454.

Поступила 16.08.2012 г.