

СПІВВІДНОШЕННЯ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ У ЖОВЧІ ЩУРІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ АЛОКСАНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Н. М. ДАНЧЕНКО, С. П. ВЕСЕЛЬСЬКИЙ, Б. О. ЦУДЗЕВИЧ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
ННЦ «Інститут біології», Україна;
e-mail: ninadanc@gmail.com

За допомогою методу тонкошарової хроматографії в жовчі щурів з алоксаніндукованим цукровим діабетом вивчали співвідношення жовчних кислот. Розраховували і аналізували зміни коефіцієнтів кон'югації та гідроксилування жовчних кислот у півгодинних пробах жовчі, одержаних впродовж 3-годинного експерименту. Встановлено, що за алоксанового діабету гальмуються процеси кон'югації холевої кислоти з таурином та гліцином. Водночас у жовчі щурів зареєстровано значне зростання вільних три- і дигідроксихоланових жовчних кислот та кон'югатів останніх із гліцином. Коефіцієнти гідроксилування за алоксанового діабету вказують на домінування «кислого» шляху в біосинтезі жовчних кислот, тісно пов'язаного з активністю мітохондріальних ензимів.

Ключові слова: алоксан, діабет, жовч, жовчні кислоти, коефіцієнт кон'югації та гідроксилування.

Біосинтез жовчних кислот (ЖК) тісно пов'язаний з обміном холестеролу в організмі тварин та людини і відбувається, головним чином, за рахунок модифікацій структури циклопентанфенантренового ядра цього метаболіту в тканинах печінки, завдяки роботі цілої низки ензимів [1, 2]. Однак слід наголосити, що формування цієї циклопентанфенантренової основи молекули холестеролу відбувається із залученням значної кількості активних ацетатів, головним джерелом яких у клітині є ліпіди та вуглеводи [3, 4]. Відомо, що найістотніших змін в організмі людини обмін вуглеводів зазнає за захворювання на цукровий діабет першого та другого типу [5]. Відтворення моделі цукрового діабету за допомогою алоксану, що певною мірою вибірково вражає β -клітини підшлункової залози [6, 7], не виключає токсичної дії цього препарату на інші клітини, в тому числі й гепатоцити. У зв'язку з вищенаведеним метою роботи стало вивчення співвідношення жовчних кислот у жовчі щурів за умов розвитку алоксаніндукованого цукрового діабету.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на статевозрілих білих нелінійних щурах з масою тіла 200–225 г. Тварин утримували у віварії згідно із

санітарними нормами на повному харчовому раціоні. Із двох сформованих груп (по 11 щурів у кожній) перша була контрольною, друга – дослідною з модельованим алоксановим діабетом.

Модель експериментального цукрового діабету створювали одноразовим введенням алоксану моногідрату (Sigma, США) в ацетатному буфері (рН 7,38) в розрахунку 150 мг/кг маси тіла тварин після попереднього 24-годинного голодування за вільного доступу до питної води. На 9-й день після введення препарату, що відповідає максимуму розвитку гіперглікемії [6, 7], в сироватці крові щурів визначали біохімічні показники: вміст вільної глюкози та загального холестеролу за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора FlexorXte і Selestra XL (Голландія). Після цього проводився «гострий» експеримент для забору біологічного матеріалу та визначення секреторної функції печінки. Для дослідження секреторної функції печінки тварин, що перебували під уретановим наркозом (100 мг на 100 г маси тіла, внутрішньочеревинно) проводили лапаротомію з наступним каналюванням загальної жовчної протоки. Зібрані впродовж 3-годинного експерименту півгодинні проби жовчі аналізували на вміст вільних та кон'югованих жовчних кислот

за допомогою тонкошарової хроматографії [8]. Екстракцію жовчних кислот із жовчі здійснювали сумішшю ацетону і етанолу в об'ємному співвідношенні 3 : 1 при температурі 4 °С. Жовчні кислоти розділяли на пластинках Silufol із сілікагелевою основою в системі розчинників, яка включала амілацетат, бутанол, толуол, оцтову кислоту і воду в об'ємному співвідношенні 3 : 1 : 1 : 3 : 1. Виявлення та кількісна оцінка окремих груп жовчних кислот на хроматограмах проводилась за допомогою денситометрії у відображеному світлі ($\lambda = 620$ нм) на приладі ДО – 1м (Ізюмський приладобудівний завод, Україна) після фарбування їх модифікованим фосфорномолібденовим барвником та попередньою побудовою відповідних калібрувальних кривих для окремих фракцій жовчних кислот.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили з використанням стандартних методів варіаційної статистики (Statistica 6,0) із застосуванням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

У пробах жовчі щурів, відібраних з інтервалом у півгодини, за допомогою тонкошарової хроматографії виявляли та ідентифікували за відповідною рухливістю в системі розчинників такі групи та фракції жовчних кислот: таурохолева кислота (ТХК, $R_f = 0,19$), суміш таурохенодезоксихолевої та тауродезоксихолевої кислот (ТХДХК + ТДХК, $R_f = 0,21$), глікохолева кислота (ГХК, $R_f = 0,38$), суміш глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої кислот (ГХДХК + ГДХК, $R_f = 0,47$), вільна холева кислота (ХК, $R_f = 0,74$) та суміш вільних хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот (ХДХК + ДХК, $R_f = 0,83$). Іноді в слідовій кількості поруч з місцем нанесення екстрактів із жовчі щурів виявляються сульфокон'югати жовчних кислот ($R_f = 0,07$).

Результати проведених досліджень (табл. 1) свідчать, що впродовж тригодинного експерименту в жовчі тварин контрольної групи рівень кон'югованих і вільних жовчних кислот коливається в достатньо вузькому інтервалі: значення коефіцієнтів варіації для кон'югованих жовчних кислот 3,37–9,06%, а для вільних – 11,31–14,70%.

Слід відмітити, що найістотніші зміни концентрації жовчних кислот у щурів відбулись

впродовж четвертого 30-хвилинного проміжку часу (від 3- до 4-ї проби). Зокрема, на тлі зростання в жовчі тварин контрольної групи концентрації суміші ТХДХК та ТДХК (на 23,2%, $P < 0,01$) концентрація ХК зменшилась (на 27,9%, $P < 0,001$) (табл. 1). Крім того, має місце різна спрямованість змін концентрації вільних жовчних кислот (табл. 2) у відповідні часові проміжки дослідження, що позначається на коефіцієнті кон'югації жовчних кислот. Саме впродовж четвертої півгодини швидкість зростання цього показника максимальна.

Зареєстровані осциляції в рівнях вільних та кон'югованих жовчних кислот свідчать про певні перебудови в активності ензимів, що забезпечують біосинтез та кон'югацію жовчних кислот на різних етапах жовчосекреторного процесу.

Дуже важливими є дані про особливості відтворення зовнішньо-секреторної функції печінки щурів дослідних груп на 9-й день після введення алоксану, коли рівень глюкози в крові досягає максимальних значень ($35,78 \pm 2,87$ ммоль/л, $P < 0,01$) порівняно з контролем ($6,28 \pm 0,31$ ммоль/л) і при цьому спостерігається значне зниження холерезу на 25,4–29,0% ($P < 0,05$) впродовж експерименту порівняно з контрольними показниками. Останнє супроводжувалось істотними різноспрямованими змінами в обміні жовчних кислот, про що свідчать дані стосовно їх рівня в жовчі щурів дослідної групи, для якої характерна (табл. 1) більша мінливість концентрацій кон'югованих ЖК (коефіцієнт варіації коливався в діапазоні 2,95–12,27%), ніж вільних ЖК (коефіцієнт варіації 2,20–3,36%). Крім того, за вмістом вільних ЖК дослідна група щурів в 1,60–2,22 рази перевищує відповідні показники тварин контрольної групи (табл. 2). У щурів дослідної групи концентрація тригідроксихоланових кислот, кон'югованих як із таурином, так і з гліцином (ТХК, ГХК), у різні часові проміжки експерименту нижча (табл. 1): для ТХК (перші п'ять проб) на 10,3–19,5% ($P < 0,05$), а для ГХК (за виключенням четвертої проби) на 13,3–21,1% ($P < 0,05$). В той самий час рівень вільної холевої кислоти в більшості проб дослідної групи на 46,5–55,2% ($P < 0,001$) перевищує відповідні контрольні показники, а в першій і четвертій пробах – навіть більш ніж удвічі ($P < 0,001$).

Інший характер відмінностей за відтворення моделі алоксанового цукрового діабету вия-

Таблиця 1. Концентрація жовчних кислот у жовчі щурів з алоксаніндукованим діабетом (мг %; $M \pm m$; $n = 6$)

№ проби	Часові проміжки між відбором проб, хв	Контрольна група (уретан)	Дослідна група (алоксан)
1	2	3	4
<i>Таурохолева кислота</i>			
1	0–30	161,37 ± 5,07	129,93 ± 2,96***
2	30–60	155,72 ± 5,16	131,24 ± 2,15**
3	60–90	151,37 ± 3,83	132,96 ± 2,60**
4	90–120	167,27 ± 5,48 ⁺	140,09 ± 2,98**
5	120–150	159,90 ± 5,19	143,51 ± 2,54*
6	150–180	158,78 ± 5,23	148,29 ± 2,92
<i>Таурохенодезоксихолева + тауродезоксихолева кислота</i>			
1	0–30	98,12 ± 3,86	87,13 ± 1,78*
2	30–60	89,48 ± 3,84	90,87 ± 2,16
3	60–90	83,62 ± 3,77	96,39 ± 3,19*
4	90–120	103,02 ± 4,19 ⁺⁺	105,29 ± 5,27
5	120–150	94,90 ± 3,62	112,20 ± 6,34*
6	150–180	93,82 ± 3,86	119,00 ± 6,26**
<i>Глікохолева кислота</i>			
1	0–30	136,80 ± 2,38	107,94 ± 6,35**
2	30–60	126,52 ± 2,80 ⁺	109,71 ± 5,08*
3	60–90	141,65 ± 2,16 ⁺⁺	112,44 ± 4,90***
4	90–120	121,57 ± 2,21 ⁺⁺⁺	114,73 ± 4,51
5	120–150	132,70 ± 2,55 ⁺⁺	117,12 ± 3,85**
6	150–180	132,02 ± 2,25	117,46 ± 4,10*
<i>Глікохенодезоксихолева + глікодезоксихолева кислота</i>			
1	0–30	29,90 ± 1,94	58,47 ± 2,06***
2	30–60	36,80 ± 1,83 ⁺	59,73 ± 1,87***
3	60–90	34,58 ± 1,51	62,46 ± 1,99***
4	90–120	29,13 ± 2,03	61,13 ± 2,41***
5	120–150	34,82 ± 2,73	60,00 ± 2,49***
6	150–180	33,05 ± 1,92	57,56 ± 1,97***
<i>Холева кислота</i>			
1	0–30	16,33 ± 0,88	33,50 ± 1,93***
2	30–60	22,17 ± 0,99 ⁺⁺	34,21 ± 1,50***
3	60–90	24,08 ± 0,79	35,27 ± 1,80***
4	90–120	17,35 ± 0,78 ⁺⁺⁺	35,54 ± 1,22***
5	120–150	22,00 ± 0,89 ⁺⁺	33,80 ± 1,45***
6	150–180	20,92 ± 0,88	32,46 ± 1,20***

Таблиця 1. (Продовження)

1	2	3	4
<i>Хенодезоксихолева + дезоксихолева кислота</i>			
1	0–30	7,35 ± 0,34	15,86 ± 0,95***
2	30–60	6,10 ± 0,25 ⁺	16,40 ± 0,64***
3	60–90	8,13 ± 0,25 ⁺⁺⁺	16,44 ± 0,68***
4	90–120	6,13 ± 0,23 ⁺⁺⁺	16,56 ± 0,60***
5	120–150	7,32 ± 0,29 ⁺⁺	16,46 ± 1,03***
6	150–180	6,80 ± 0,33	15,71 ± 0,85***

Тут і в табл. 2–4 різниця вірогідна порівняно з попереднім значенням або з контролем на рівні: ⁺ або * $P < 0,05$; ⁺⁺ або ** $P < 0,01$; ⁺⁺⁺ або *** $P < 0,001$ відповідно

Таблиця 2. Концентрація (мг %) кон'югованих і вільних жовчних кислот та коефіцієнти їх кон'югації в щурів з алоксаніндукованим цукровим діабетом ($M \pm m$; $n = 6$)

№ проби	Контрольна група			Дослідна група (алоксан)		
	Сума кон'югованих жовчних кислот	Сума вільних жовчних кислот	Коефіцієнт кон'югації	Сума кон'югованих жовчних кислот	Сума вільних жовчних кислот	Коефіцієнт кон'югації
1	426,18 ± 7,22	23,68 ± 0,92	18,00	383,47 ± 8,12**	49,36 ± 2,09***	7,77
2	408,52 ± 8,49	28,27 ± 1,08 ⁺⁺	14,45	391,55 ± 7,86	50,61 ± 1,64***	7,74
3	411,22 ± 8,12	32,22 ± 0,83 ⁺	12,76	404,24 ± 8,21	51,71 ± 2,18***	7,82
4	420,98 ± 7,31	23,48 ± 0,81 ⁺⁺⁺	17,93	421,23 ± 9,02	52,10 ± 1,91***	8,09
5	422,32 ± 7,86	29,32 ± 0,95 ⁺⁺⁺	14,41	432,71 ± 10,19	50,26 ± 2,12***	8,61
6	417,67 ± 8,21	27,72 ± 0,98	15,07	442,30 ± 9,89	48,17 ± 1,91***	9,18

вився в обміні дигідроксихоланових кислот. Концентрація ХДХК та ДХК, кон'югованих із таурином (ГХДХК і ТДХК), в першій половині досліду практично не змінювалась і лише в 5- та 6-й пробах жовчі щурів дослідної групи рівень суми ГХДХК і ТДХК порівняно з контролем зріс відповідно на 18,2% ($P < 0,05$) та 26,8% ($P < 0,01$). Найістотніші зміни відбувались у процесах кон'югації дигідроксихоланових кислот з гліцином (ГХДХК та ГДХК), про що свідчить зростання їх рівня на 62,3–109,8% ($P < 0,001$) в жовчі щурів дослідної групи впродовж експерименту порівняно з відповідними контрольними показниками. При цьому слід відмітити, що і концентрація вільних хенодезоксихолевої та дезоксихолевої кислот зросла більш ніж удвічі ($P < 0,001$) у всіх пробах жовчі піддослідних щурів за діабету.

Аналізуючи характер змін співвідношення жовчних кислот у пробах жовчі щурів,

можна констатувати, що за умов розвитку алоксаніндукованого діабету спостерігається зниження ефективності роботи ензимів, які забезпечують кон'югацію холевої кислоти з таурином та гліцином. Водночас спостерігається зростання рівня вільної холевої кислоти в жовчі піддослідних тварин. Разом з тим, у жовчі піддослідних щурів встановлене значне зростання (на 102,2–168,5%) ($P < 0,001$) концентрації вільних дигідроксихоланових кислот (ХДХК + ДХК), а також підвищення їх рівня в кон'югованому з гліцином стані, що значно змінило співвідношення між тригідроксихолановими та дигідроксихолановими кислотами. Останнє наочно виявилось у зниженні коефіцієнта гідроксилування до 1,55–1,68 в досліді порівняно з 2,21–2,51 у відповідних півгодинних пробах жовчі контрольних щурів (табл. 3). Це свідчить про більшу вираженість або домінування в біосинтезі жовчних кис-

Таблиця 3. Концентрація (мг %) тригідроксихоланових і дигідроксихоланових жовчних кислот та коефіцієнти гідроксилування жовчних кислот у щурів з алоксановим цукровим діабетом ($M \pm m$; $n = 6$)

№ проби	Тригідроксихоланові жовчні кислоти	Дигідроксихоланові жовчні кислоти	Коефіцієнт гідроксилування
<i>Контрольна група</i>			
1	314,50 ± 6,23	135,37 ± 4,61	2,32
2	304,40 ± 6,41	132,38 ± 4,29	2,30
3	317,10 ± 4,98	126,33 ± 3,99	2,51
4	306,18 ± 5,24	138,28 ± 4,16	2,21
5	314,60 ± 5,42	137,03 ± 4,25	2,30
6	311,72 ± 5,33	133,67 ± 4,34	2,33
<i>Дослідна група (алоксан)</i>			
1	271,37 ± 8,21**	161,46 ± 5,42**	1,68
2	275,16 ± 7,68*	167,00 ± 4,61***	1,65
3	280,67 ± 7,86**	175,29 ± 4,70***	1,60
4	290,36 ± 7,31	182,97 ± 5,15***	1,59
5	294,31 ± 6,96*	188,66 ± 5,51***	1,56
6	298,20 ± 7,04	192,27 ± 5,79***	1,55

лот процесів, тісно пов'язаних з підвищенням активності мітохондріальних ензимів [9].

Відомо, що печінка тварин та людини відіграє ключову роль у підтримці оптимального рівня холестеролу в крові, біосинтез якого йде зі значними енерговитратами, адже при цьому використовуються АТР-активовані ацетати. Встановлене нами зростання концентрації загального холестеролу в крові щурів з алоксаніндукованим цукровим діабетом на 46,8% ($P < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами також може певною мірою свідчити про посилення його біосинтезу і, відповідно, про інтенсифікацію мітохондріальних процесів, що сприяють енергетичному забезпеченню цього процесу в печінці [10].

Одержані нами дані за моделювання цукрового діабету алоксаном вказують на те, що, крім істотних змін, у вуглеводному та ліпідному обміні, що частково підтвердилися нашими дослідженнями і були виявлені раніше іншими авторами [11–13], відбуваються значні перебудови в різних ланках біосинтезу та кон'югації ЖК. Це, зокрема, виявилось у зниженні рівня таурохолевої та глікохолевої кислот у жовчі щурів з алоксаніндукованим діабетом з одночасним зростанням суми ТХДХК та ТДХК, що

вказує на певну специфіку впливу цього препарату на різні ланки процесів кон'югації. Встановлене значне зростання вмісту вільних ЖК у пробах жовчі щурів дослідних груп порівняно з відповідними контрольними показниками може мати різну природу походження. Так, накопичення вільної холевої кислоти в жовчі, передусім, є наслідком гальмування активності ензимів, що відповідають за її кон'югацію з таурином та гліцином. Інша метаболічна ситуація спостерігалась з обміном дигідроксихоланових кислот, адже відбувалось одночасне зростання їх рівня у кон'югованому з гліцином стані і частково таурином та особливо у вільній формі, що істотно змінило коефіцієнт гідроксилування жовчних кислот і внесло певні корективи у співвідношення гліко- і таурокон'югованих жовчних кислот у жовчі піддослідних щурів (табл. 4). Зазначені зміни жовчнокислотного складу ЖК у щурів з алоксаніндукованим цукровим діабетом підтверджують відомий факт про домінування в біосинтезі ЖК процесів за участю мітохондріальних ензимів [10].

Таким чином, встановлені значні зміни у співвідношенні жовчних кислот за умов розвитку алоксаніндукованого цукрового діабету в організмі щурів вказують на гальмуван-

Таблиця 4. Концентрація (мг %) глікокон'югованих і таурокон'югованих жовчних кислот та їх співвідношення в жовчі щурів з алоксановим цукровим діабетом ($M \pm m$; $n = 6$)

№ проби	Глікокон'юговані жовчні кислоти	Таурокон'юговані жовчні кислоти	Співвідношення глікокон'югованих і таурокон'югованих жовчних кислот
<i>Контрольна група</i>			
1	166,70 ± 3,35	259,48 ± 6,87	0,64
2	163,32 ± 4,12	245,20 ± 7,13	0,67
3	176,23 ± 3,53 ⁺	234,98 ± 5,88	0,75
4	150,70 ± 3,80 ⁺⁺⁺	270,28 ± 7,31 ⁺⁺⁺	0,56
5	167,52 ± 4,34 ⁺	254,80 ± 6,41	0,66
6	165,07 ± 3,62	252,60 ± 6,78	0,65
<i>Дослідна група (алоксан)</i>			
1	166,41 ± 7,31	217,06 ± 4,52 ^{***}	0,77
2	169,44 ± 6,41	222,11 ± 3,99 [*]	0,76
3	174,90 ± 5,97	229,35 ± 4,16	0,76
4	175,86 ± 6,05 ^{**}	245,38 ± 6,14 [*]	0,72
5	177,00 ± 5,79	255,71 ± 7,04	0,69
6	175,02 ± 5,42	267,29 ± 7,22	0,65

ня процесів кон'югації таурину та частково гліцину з тригідроксихолановими кислотами з одночасною інтенсифікацією біосинтезу вільних дигідроксихоланових кислот, що в цілому сприяє зниженню колоїдності та погіршує емульгуючі властивості цієї біорідини.

СООТНОШЕНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ АЛЛОКСАНИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Н. Н. Данченко, С. П. Весельский, Б. А. Цудзевич

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, УНЦ «Институт биологии», Украина; e-mail: ninadanc@gmail.com

С помощью метода тонкослойной хроматографии изучали соотношение желчных кислот в желчи крыс при аллоксаниндуцированном сахарном диабете. Рассчитывали и анализиро-

вали изменения коэффициентов конъюгации, гидроксирования в получасовых пробах желчи, полученных на протяжении 3-часового эксперимента. Установлено, что при аллоксановом диабете тормозятся процессы конъюгации холевой кислоты с глицином и таурином. Одновременно регистрировалось значительное увеличение свободных как тригидрокси-, так и дигидроксиолановых желчных кислот и конъюгатов последних с глицином. Коэффициенты гидроксирования при аллоксановом диабете указывают на доминирование «кислого» пути в биосинтезе желчных кислот, тесно связанного с активностью митохондриальных энзимов.

Ключевые слова: желчь, аллоксан, желчные кислоты, коэффициент конъюгации и гидроксирования.

CORRELATIONS OF BILE ACIDS IN THE BILE OF RATS IN CONDITIONS OF ALLOXAN INDUCED DIABETES MELITUS

*N. N. Danchenko, S. P. Veselskiy,
B. A. Tsydzevich*

Taras Shevchenko National University of
Kyiv, ESC Institute of Biology, Ukraine;
e-mail: ninadanc@gmail.com

The ratio of bile acids in the bile of rats with alloxan diabetes was investigated using the method of thin-layer chromatography. Changes of coefficients of conjugation and hydroxylation of bile acids were calculated and analyzed in half-hour samples of bile obtained during the 3-hour experiment. It has been found that the processes of conjugation of cholic acid with glycine and taurine are inhibited in alloxan diabetes. At the same time a significant increase of free threehydroxycholic and dixydroxycholic bile acids and conjugates of the latter ones with taurine has been registered. Coefficients of hydroxylation in alloxan diabetes show the domination of "acidic" pathway in bile acid biosynthesis that is tightly connected with the activity of mitochondrial enzymes.

Key words: bile, alloxan, bile acids, coefficient of conjugation and hydroxylation.

References

1. Dokusova O. K. Bile acid biosynthesis and its regulation. V sb. *Lipidy. Struktura, prevrashchenie i funktsii*. M.: Nauka, 1977. P. 42-53.
2. Fuchs M. Regulation of bile acid synthesis: past progress and future challenges. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284:551-557.
3. Mukhopadhyay S., Maitra U. Chemistry and biology of bile acids. *Curr. Sci.* 2004;87(12):1666-1683.
4. Finagin L. K. Cholesterol metabolism and its regulation. K.: Vyshcha shkola, 1980. 168 p.
5. Pila Simonen, academic dissertation. Cholesterol metabolism in type 2 diabetes. Helsinki, 2002. 168 p.
6. Carvalho E. N., Carvalho N. A., Ferreira L. M. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats. *Acta Cirurgica Brasileira* [serial online]. 2003;18(Special Edition):60-64.
7. Etuk E. U. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric. Biol. J. North America.* 2010;1(2):130-134.
8. A.s. 4411066/14 SSSR, MBI G 01 N 33/50. A method of determining bile acids in biological fluids. S .P. Veselskiy, P. S. Lyashchenko, I. A. Lukyanenko (SSSR). – N 1624322; zayavl. 25.01.1988; opubl. 30.01.1991, Byul. N 4.
9. Prawitt J., Caron S., Staels B. Bile acid metabolism and the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2011;11(3):160-166.
10. Chiang J. Y. L. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J. Hepatol.* 2004;40:539-551.
11. Danchenko N., Polyakova V., Babak V., Veselskiy S. , Salata I., Tsydzevich B. Effect of alloxan on some characteristics of carbohydrate and energy metabolism in rats. *Visnyk of Taras Shevchenko KNU*, 2013;(vyp. 16):56-57.
12. Pandak W. M., Ren S., Marques D., Hall E., Redford K., Mallonee D., Bohdan P., Heuman D., Gil G., Hylemon P. Transport of cholesterol into mitochondria is rate limiting for bile acid synthesis via the alternative pathway in primary rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 2002;277(50):48158-48164.
13. Li T., Francl J. M., Boehme S., Ochoa A., Zhang Y., Klaassen C. D., Erickson S. K., Chiang J. Y. Glucose and insulin induction of bile acid synthesis. *J. Biol. Chem.* 2012;287(3):1861-1873.

Отримано 08.07.2013