

*Ф. И. Висмонт,  
Т. В. Короткевич*

**Особенности изменения температуры тела и содержания холестерина липопротеинов сыворотки крови крыс при бактериальной эндотоксинемии в условиях экспериментального гипо-и гипертиреоза**

*Белорусский государственный медицинский университет*

В опытах на крысах показано, что введение бактериального липополисахарида пирогенала в условиях экспериментального гипертиреоза сопровождается, наряду с усилением лихорадочной реакции, более выраженными, чем у эутиреоидных крыс, характерными нарушениями липопротеинового обмена: повышением уровня холестерина (ХС) ЛПОНП+ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности. Введение пирогенала в условиях экспериментального гипотиреоза предотвращает развитие лихорадочной реакции, а также снижение уровня ХС ЛПВП и повышение содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови крыс. Ключевые слова: эндотоксинемия, гипертиреоз, гипотиреоз, пирогенал, холестерин, липопротеины.

Всестороннее исследование особенностей изменения содержания холестерина (ХС) липопротеинов (ЛП) крови и механизмов регуляции его уровня при инфекционных заболеваниях, лихорадочных и септических состояниях является актуальной задачей экспериментальной и клинической медицины. Известно, что при патологических состояниях, сопровождающихся бактериальной эндотоксинемией, ХС ЛП крови, наряду с участием в поддержании стабильности липидного бислоя мембран, служит предшественником стероидных гормонов коры надпочечников, регулирует активность иммуннокомпетентных клеток, обеспечивая тем самым формирование эффективного ответа организма на бактериальную инфекцию [3, 7]. В литературе имеются сведения о том, что при инфекционно-септических заболеваниях сниженный уровень ХС в крови усугубляет тяжесть состояния больных и коррелирует с высоким уровнем летальности [11, 14]. Однако механизмы нейрогуморальной регуляции содержания ХС в различных классах ЛП крови при действии в организме бактериальных эндотоксинов слабо изучены и во многом не ясны. В частности, роль тиреоидных гормонов, в регуляции содержания ХС ЛП крови при бактериальной эндотоксинемии практически не изучена. Поэтому целью настоящего исследования явилось выявление особенностей изменения содержания ХС в различных классах ЛП крови у крыс при бактериальной эндотоксинемии в условиях экспериментального гипо-и гипертиреоза.

Материал и методы

Опыты выполнены на 88 взрослых белых крысах обоего пола массой 180-250 г. с соблюдением всех правил проведения работ при использовании экспериментальных животных [5, 10].

Экспериментальный гипертиреоз у животных вызывали путем введения синтетического гормона трийодтиронина (Lyothyronine «Berlin-Chemie», Германия), который по строению и действию соответствует естественному гормону щитовидной железы. Препарат вводили в дозе 25 мкг/кг внутрибрюшинно ежедневно в течение 2 недель [16]. Крысам контрольной группы ежедневно внутрибрюшинно вводили апиригенный физиологический раствор.

Экспериментальный гипотиреоз вызывали ежедневным пероральным приемом 0,02% раствора тиреостатика пропилтиоурацила (6-propyl-n-thyouracyl (РТИ) «Sigma», США) в питьевой воде ad libitum в течение трех недель по общепринятой методике [9, 12, 13, 15]. Крысы контрольной группы получали в качестве питья чистую воду.

Бактериальную эндотоксинемию вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения бактериального липополисахарида (ЛПС) пирогенала («МЕДГАМАЛ» НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН) в дозе 2,5 мг/кг.

Ректальную температуру крыс (в прямой кишке на глубине 3,0 см) измеряли электротермометром фирмы «Microlife» (Швейцария) непосредственно перед декапитацией, которую проводили через 20 часов после внутрибрюшинного введения ЛПС или физиологического раствора.

Из сыворотки крови выделяли суммарную фракцию ЛП очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП+ЛПНП) и ЛПВП по методу M. Burstein, J. Samaille [8]. Экстракцию липидов из сыворотки крови и фракции ЛПВП проводили по методу М.А. Креховой, М.К. Чехрановой [4]. После экстракции липидов в сухих липидных экстрактах определяли содержание ХС с использованием реакции Либермана-Бурхарда.

Расчет содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП проводили по формуле: ХС ЛПОНП+ЛПНП = общий ХС сыворотки крови – ХС ЛПВП.

Расчет коэффициента атерогенности проводили по формуле: коэффициент атерогенности = ХС ЛПОНП+ЛПНП / ХС ЛПВП и выражали в условных единицах.

Содержание трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью тест-наборов производства ИБОХ НАН РБ.

Все полученные данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Изменение уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы, ХС ЛП в сыворотке крови и температуры тела крыс при бактериальной эндотоксинемии.

Опыты показали, что через 20 часов после внутрибрюшинного введения крысам бактериального ЛПС пирогенала в дозе 2,5 мг/кг у животных

развивается выраженная лихорадочная реакция. Ректальная температура крыс, получивших инъекцию пирогенала (n=10), в среднем была выше, чем у контрольной группы животных (n=10), на 2,30С (36,60±0,160С в контроле и 38,90±0,110С у опытных крыс; p<0,001).

Выявлено, что внутрибрюшинное введение пирогенала крысам сопровождается значительным снижением уровня йодсодержащих гормонов в крови. Так, через 20 часов после введения ЛПС уровень общего Т4 в сыворотке крови животных снижался на 74,2% (с 62,50±8,08 до 16,10±4,43 нмоль/л; p<0,001), содержание общего Т3 – на 45,7% (с 1,16±0,10 до 0,63±0,05 нмоль/л; p<0,001).

Установлено, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, вызванной введением пирогенала, происходят существенные изменения содержания ХС в различных классах ЛП сыворотки крови крыс. Так, через 20 часов после инъекции ЛПС уровень ХС ЛПВП в крови крыс снижался на 19,7% (с 1,37±0,05 до 1,10±0,08 ммоль/л; p<0,02), содержание ХС ЛПОНП+ЛПНП возрастало на 52,4% (с 0,63±0,05 до 0,96±0,05 ммоль/л; p<0,001), коэффициент атерогенности – на 97,9% (с 0,47±0,05 до 0,93±0,08 ед.; p<0,001). Таким образом, действие в организме животных бактериального ЛПС пирогенала приводит к изменению содержания ХС в различных классах ЛП сыворотки крови и развитию атерогенных нарушений показателей обмена ЛП крови.

Изменение температуры тела и содержания ХС ЛП в сыворотке крови крыс при бактериальной эндотоксинемии в условиях экспериментального гипертиреоза.

Опыты показали, что в условиях экспериментального гипертиреоза ректальная температура крыс не отличается от соответствующего показателя у контрольных животных, получавших ежедневные инъекции стерильного физиологического раствора (рис. 1).

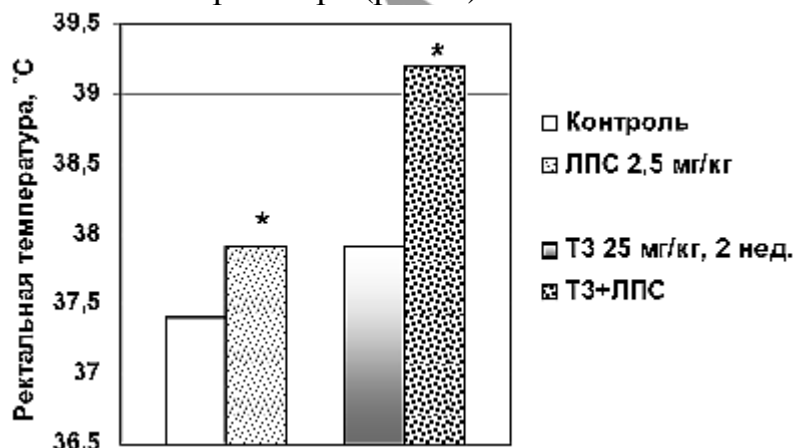


Рис. 1. Изменение ректальной температуры эу- и гипертиреоидных крыс через 20 часов после введения бактериального ЛПС пирогенала (2,5 мг/кг, внутрибрюшинно)

\* – изменения достоверны по отношению к соответствующему контролю

Выявлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение животным (n=9) трийодтиронина в дозе 25 мкг/кг в течение 2 недель сопровождается заметными изменениями содержания общего ХС и уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП сыворотки

крови крыс (рис 2). Так, содержание общего ХС крови в условиях гипертиреоза снижалось на 20,0% (с  $1,95 \pm 0,07$  до  $1,56 \pm 0,07$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ), ХС ЛПОНП+ЛПНП – на 55,7% (с  $0,70 \pm 0,06$  до  $0,31 \pm 0,04$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ), а коэффициент атерогенности понижался на 56,1% (с  $0,57 \pm 0,06$  до  $0,25 \pm 0,04$  ед.;  $p < 0,001$ ).

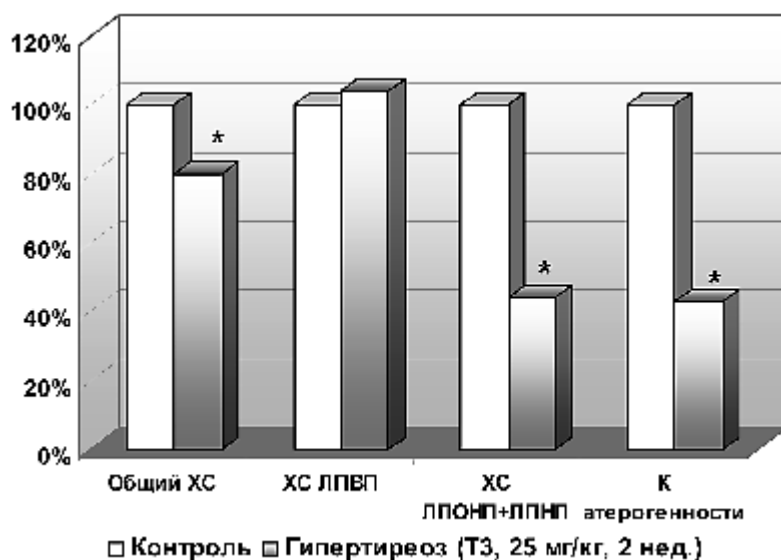


Рис. 2. Изменение содержания общего ХС, ХС различных классов ЛП сыворотки крови крыс и коэффициента атерогенности в условиях экспериментального гипертиреоза

\* – изменения достоверны по отношению к контролю (100%)

Установлено, что внутрибрюшинное введение бактериального ЛПС пирогенала в дозе 2,5 мг/кг гипертиреоидным крысам ( $n=11$ ) через 20 часов после инъекции эндотоксина сопровождается более выраженной, чем у эутиреоидных крыс, лихорадочной реакцией (рис. 1). Ректальная температура эутиреоидных крыс ( $n=9$ ) после введения пирогенала повышалась на  $0,50^{\circ}\text{C}$  (с  $37,40 \pm 0,100^{\circ}\text{C}$  до  $37,90 \pm 0,200^{\circ}\text{C}$ ;  $p < 0,05$ ), в то время как у гипертиреоидных животных бактериальный эндотоксин приводил к ее повышению на  $1,30^{\circ}\text{C}$  (с  $37,90 \pm 0,30^{\circ}\text{C}$  до  $39,20 \pm 0,40^{\circ}\text{C}$ ;  $p < 0,05$ ).

Исследование влияния пирогенала на содержание ХС ЛП крови у животных в условиях экспериментального гипертиреоза показало, что у гипертиреоидных крыс действие бактериального эндотоксина сопровождается снижением содержания ХС ЛПВП и более значительным, чем у эутиреоидных животных, повышением относительного уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности (рис. 3). Так, внутрибрюшинное введение ЛПС через 20 часов после инъекции приводило к снижению уровня ХС ЛПВП крови у эутиреоидных крыс ( $n=9$ ) на 30,1% (с  $1,03 \pm 0,11$  до  $0,72 \pm 0,08$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ); у гипертиреоидных крыс ( $n=11$ ) – уже на 38,7% (с  $1,11 \pm 0,12$  до  $0,68 \pm 0,15$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). После введения пирогенала уровень ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови у эутиреоидных крыс возрастал на 35,7% (с  $0,70 \pm 0,06$  до  $0,95 \pm 0,08$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), тогда как у гипертиреоидных животных – на 103,2% (с  $0,31 \pm 0,04$  до  $0,63 \pm 0,09$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ).

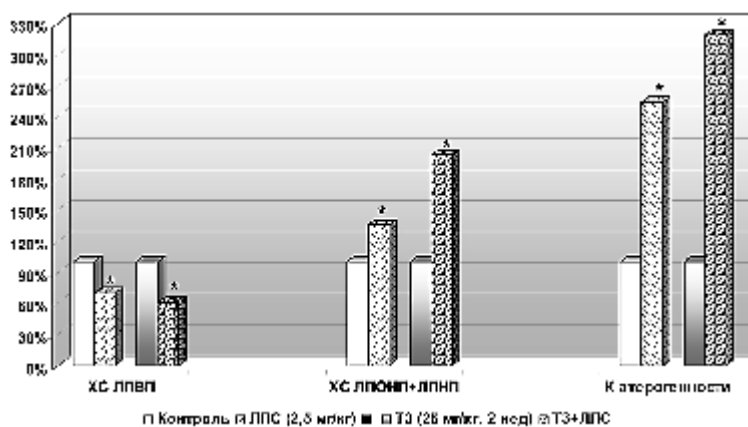


Рис. 3. Изменение содержания ХС ЛП крови и коэффициента атерогенности через 20 часов после введения бактериального ЛПС пирогенала (2,5 мг/кг, внутривенно) эу- и гипертиреозным крысам

\* – изменения достоверны по отношению к соответствующему контролю (100%)

Установлено, что введение ЛПС животным в условиях гипертиреоза приводит к более значительному росту коэффициента атерогенности. Так, в условиях действия пирогенала у эутиреоидных животных повышение данного показателя составляло 154,5% (с  $0,44 \pm 0,06$  до  $1,12 \pm 0,27$  ед.;  $p < 0,05$ ), в то время как у гипертиреозных крыс после введения ЛПС коэффициент атерогенности возрос на 219,0% (с  $0,21 \pm 0,04$  до  $0,67 \pm 0,11$  ед.;  $p < 0,001$ ). Увеличение коэффициента атерогенности после введения пирогенала в условиях экспериментального гипертиреоза обусловлено более значительным, чем у эутиреоидных крыс, повышением содержания ХС суммарных ЛПОНП и ЛПНП в крови.

Таким образом, действие ЛПС в условиях гипертиреоза сопровождается более выраженными сдвигами содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови крыс и коэффициента атерогенности по сравнению с эутиреоидными животными, получавшими инъекции пирогенала. Были основания полагать, что выявленные особенности могут быть результатом ряда метаболических процессов, развивающихся в условиях совместного действия в организме трийодтиронина и бактериального ЛПС.

Известно, что действие ЛПС в организме сопровождается развитием синдрома гиперметаболизма, характеризующегося мобилизацией основных энергетических субстратов в кровь и снижением скорости их утилизации [2, 6]. В частности, ЛПС вызывает снижение утилизации неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), что приводит к росту их концентрации в крови, и, как следствие, к снижению активности постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ), расщепляющей ЛПОНП [1], в результате чего повышается содержание ЛПОНП+ЛПНП в крови.

Введение ЛПС гипертиреозным животным приводит к усугублению дисбаланса между повышением концентрации НЭЖК в крови (липолитический эффект Т3) и снижением скорости их утилизации (действие ЛПС). Повышенная мобилизация и сниженная утилизация НЭЖК приводит к еще большему, по сравнению с эутиреоидными животными, росту концентрации НЭЖК в крови,

к более значительному угнетению активности ЛПЛ и, следовательно, к большему приросту содержания ЛПОНП+ЛПНП в крови.

Таким образом, действие бактериального ЛПС в условиях экспериментального гипертиреоза сопровождается, наряду с усилением лихорадочной реакции, более выраженными, чем у эутиреоидных крыс, сдвигами содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности.

Изменение температуры тела и содержания ХС ЛП в сыворотке крови крыс при бактериальной эндотоксинеми в условиях экспериментального гипотиреоза.

Опыты показали, что поступление в организм животных 0,02% раствора пропилтиоурацила с питьевой водой в течение 3 недель приводит к выраженному угнетению продукции йодсодержащих гормонов щитовидной железы. Так, уровень свободного Т4 в сыворотке крови крыс, получавших тиреостатик пропилтиоурацил в течение 3-х недель (n=8), практически не определялся, содержание общего Т4 снижалось, по сравнению с эутиреоидными животными, на 97,7% (с  $54,63 \pm 7,96$  до  $1,23 \pm 0,66$  нмоль/л;  $p < 0,001$ ), уровень общего Т3 – на 35,2% (с  $1,96 \pm 0,09$  до  $1,27 \pm 0,06$  нмоль/л;  $p < 0,001$ ).

Установлено, что действие пропилтиоурацила не приводит к изменению ректальной температуры крыс (n=8), которая составляла  $37,00 \pm 0,130^\circ\text{C}$  у гипотиреоидных и  $37,10 \pm 0,100^\circ\text{C}$  у эутиреоидных животных (рис. 4).

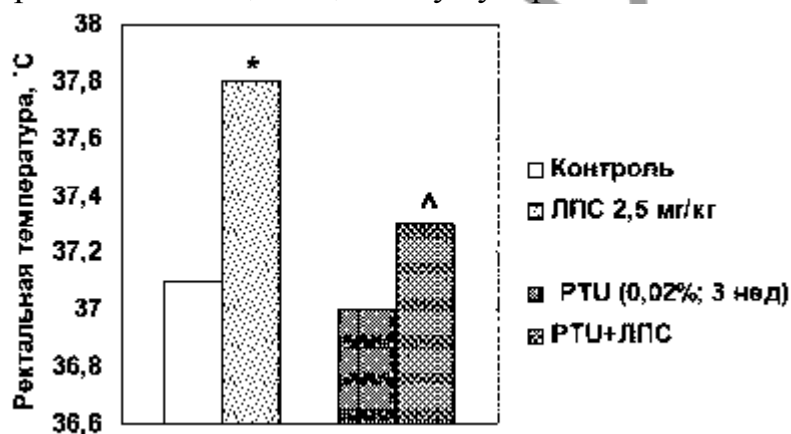


Рис. 4. Изменение ректальной температуры эу- и гипотиреоидных крыс через 20 часов после введения бактериального ЛПС пирогенала (2,5 мг/кг, внутривенно)

\* – изменения достоверны по отношению к соответствующему контролю

^ - изменения достоверны по отношению к ЛПС-серии

Выявлено, что в условиях экспериментального гипотиреоза наблюдаются характерные атерогенные сдвиги спектра ЛП сыворотки крови крыс (рис. 5). Так, у гипотиреоидных животных (n=8) содержание общего ХС в крови возросло на 35,4% (с  $1,61 \pm 0,18$  до  $2,18 \pm 0,12$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПОНП+ЛПНП – на 68,4% (с  $0,38 \pm 0,04$  до  $0,64 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ), коэффициент атерогенности повышался на 50,0% (с  $0,30 \pm 0,04$  до  $0,45 \pm 0,06$  ед.;  $p < 0,05$ ).

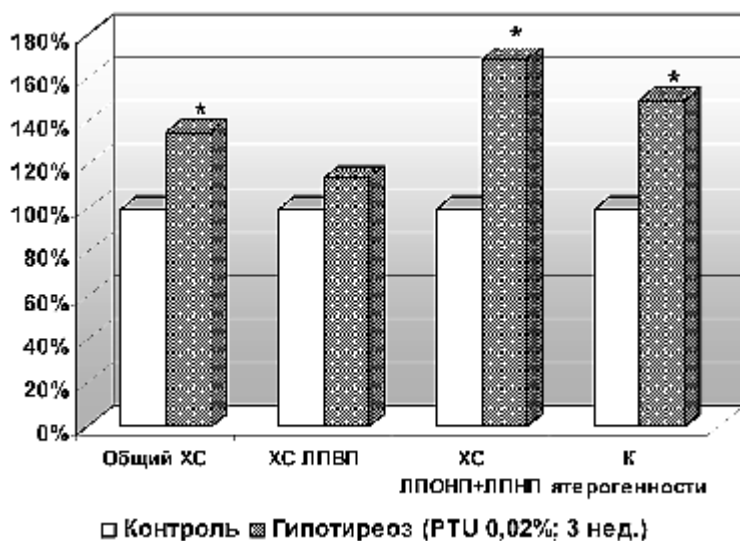


Рис. 5. Изменение содержания общего ХС, ХС различных классов ЛП сыворотки крови крыс и коэффициента атерогенности в условиях экспериментального гипотиреоза

\* – изменения достоверны по отношению к контролю (100%)

В опытах установлено, что внутрибрюшинное введение бактериального ЛПС пирогенала в дозе 2,5 мг/кг гипотиреодным крысам через 20 часов после инъекции не сопровождается, в отличие от эутиреоидных животных, развитием лихорадочной реакции (рис. 4). Ректальная температура эутиреоидных крыс после введения пирогенала ( $n=8$ ) повышалась на  $0,70^{\circ}\text{C}$  (с  $37,10 \pm 0,100^{\circ}\text{C}$  до  $37,80 \pm 0,190^{\circ}\text{C}$ ;  $p < 0,01$ ), в то время как действие пирогенала у гипотиреодных животных ( $n=8$ ) не сопровождалось повышением ректальной температуры. Ректальная температура гипотиреодных крыс через 20 часов после введения пирогенала составляла  $37,30 \pm 0,090^{\circ}\text{C}$ , что достоверно ниже, чем у эутиреоидных крыс после инъекции ЛПС ( $p < 0,05$ ).

Исследование влияния пирогенала на содержание ХС ЛП крови в условиях экспериментального гипотиреоза показало, что действие бактериального эндотоксина у гипотиреодных животных не сопровождается развитием нарушений показателей липопротеинового обмена, характерных для бактериальной эндотоксинемии. Установлено, что введение пирогенала в условиях гипотиреоза не приводит к снижению уровня ХС ЛПВП, росту содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови и сопровождается менее выраженным повышением коэффициента атерогенности по сравнению с эутиреоидными крысами (рис. 6). Так, действие пирогенала у эутиреоидных крыс ( $n=8$ ) приводило к снижению уровня ХС ЛПВП крови на 17,3% (с  $1,50 \pm 0,11$  до  $1,24 \pm 0,05$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ); у гипотиреодных крыс после введения ЛПС ( $n=8$ ) содержание ХС ЛПВП крови не изменялось и составляло  $1,48 \pm 0,10$  ммоль/л, что достоверно выше, чем у эутиреоидных животных после введения ЛПС ( $p < 0,05$ ). Содержание ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови после введения пирогенала эутиреоидным крысам возрастало на 87,5% (с  $0,56 \pm 0,04$  до  $1,05 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ), тогда как у гипотиреодных животных введение пирогенала не приводило к достоверному увеличению данного показателя.

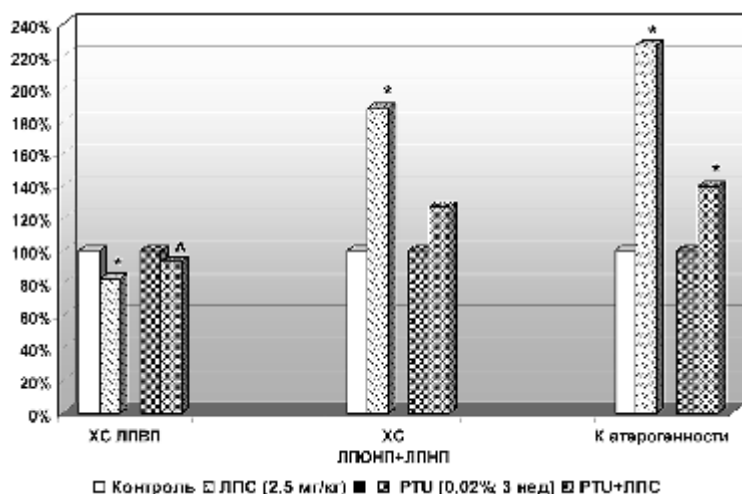


Рис. 6. Изменение содержания ХС ЛП крови и коэффициента атерогенности через 20 часов после введения бактериального ЛПС пирогенала (2,5 мг/кг, внутривенно) эу- и гипотиреодным крысам

\* – изменения достоверны по отношению к соответствующему контролю (100%)

^ - изменения достоверны по отношению к ЛПС-серии

Опыты показали, что введение пирогенала в условиях экспериментального гипотиреоза сопровождается менее значительным ростом коэффициента атерогенности, который у эутиреоидных животных под влиянием ЛПС повышался на 126,3% (с  $0,38 \pm 0,04$  до  $0,86 \pm 0,07$  ед.;  $p < 0,001$ ), в то время как у гипотиреодных крыс – лишь на 39,2% (с  $0,51 \pm 0,07$  до  $0,71 \pm 0,04$  ед.;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, действие бактериального ЛПС пирогенала в условиях экспериментального гипотиреоза не приводит к повышению температуры тела и сопровождается менее выраженными нарушениями липопротеинового обмена, а именно, отсутствием снижения уровня ХС ЛПВП и повышения содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови, а также менее значимым, чем у эутиреоидных крыс, повышением коэффициента атерогенности.

Таким образом, полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что состояние тиреоидной гипофункции, развивающееся при действии в организме бактериальных эндотоксинов и характеризующееся снижением содержания Т3 и Т4 в крови, может играть компенсаторную роль и ослаблять развитие метаболических нарушения атерогенного характера, вызываемых бактериальной эндотоксinemией.

#### Выводы

1. Действие бактериального ЛПС пирогенала у крыс сопровождается, наряду с развитием лихорадочной реакции, снижением уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и атерогенными сдвигами содержания ХС ЛП крови: снижением содержания ХС ЛПВП, повышением уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП и увеличением коэффициента атерогенности.

2. Действие бактериального ЛПС пирогенала в условиях экспериментального гипертиреоза у крыс сопровождается, наряду с усилением лихорадочной реакции, более выраженным, чем у эутиреоидных животных,



повышением уровня ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности. У гипертиреоидных животных усугубляются характерные нарушения обмена ЛП крови, вызываемые эндотоксинемией.

3. Введение бактериального ЛПС пирогенала в условиях экспериментального гипотиреоза у крыс не приводит к развитию лихорадочной реакции, к снижению уровня ХС ЛПВП и повышению содержания ХС ЛПОНП+ЛПНП в крови и сопровождается менее выраженным, по сравнению с эутиреоидными животными, ростом коэффициента атерогенности. У гипотиреоидных животных ослабляются характерные нарушения обмена ЛП крови, вызываемые эндотоксинемией.

### **Литература**

1. Биохимия человека: в 2-х т. Пер. с англ. / Р. Марри [и др.]. – М.: Мир, 1993. – Т. 2. – 415 с.
2. Завада, Н.В. Хирургический сепсис / Н.В. Завада, Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев. – Минск.: Новое знание, 2003. – 237 с.
3. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
4. Крехова, М.А., Чехранова, М.К. Фракционное определение эфиров холестерина в крови и тканях с помощью хроматографии в тонком слое // Вопросы медицинской химии. – 1971. – Т.17, №1. – С. 93 – 98.
5. Лабораторные животные (разведение, содержание, использование в эксперименте) / И.П. Западнюк [и др.]. – Киев: Вища школа, 1983. – 383 с.
6. Лейдерман, И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – №2. – С. 8 – 13.
7. Чиркин, А.А. Липидный обмен / А.А. Чиркин, Э.А. Доценко – М.: Мед. литература, 2003. – 128 с.
8. Burstein, M., Samaille, J. Sur la clarification du serum lipemique par l'heparine in vitro // C. R. Acad. Sci. (Paris). – 1955. – Vol. 241, № 9. – P. 664 – 665.
9. Cettour-Rose, P., Visser, T.J., Burger, A.G., Rohner-Jeanrenaud, F. Inhibition of pituitary type 2 deiodinase by reverse triiodthyronine does not alter thyroxine-induced inhibition of thyrotropin secretion in hypothyroid rats // Europ. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 153, № 3. – P.429 – 434.
10. European convention for the protection of the vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – Appendix XXII, Article 20.
11. Giovannini, I., Boldrini, G., Chiarla, C. et al. Pathophysiological correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients // Intensive Care Med. – 1999. – Vol. 25. – P.748 – 751.
12. Lee, J.T., Lebenthal, E., Lee, P.C. Thyroidal regulation of rat pancreatic nuclear triiodthyronine receptor during postnatal development // Endocrinol. – 1990. – Vol. 126. – P. 209 – 215.

13. Levinson, D., Harel, Z., Shenzer, P. et al. Effect of thyroid hormone and growth hormone on recovery from hypothyroidism of epiphyseal growth plate cartilage and its adjacent bone // *Endocrinol.* – 1989. – Vol. 124. – P. 937 – 945.

14. Lopez-Martinez, J., Sanchez-Castilla, M., Garsia-de-Lorenzo, A. Hypocholesterolemia in critically ill patients // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – P.259 – 260.

15. Makihira, S., Yan, W., Murakami, H. et al. Thyroid hormone enhances aggrecanase-2/ADAM-TS5 expression and proteoglycan degradation in growth plate cartilage // *Endocrinol.* – 2003. – Vol. 144, № 6. – P. 2480 – 2488.

16. Torres, S., Dias, B.P., Cabrera, J.J. et al. Thyroid hormone regulation of rat hepatocyte proliferation and polyploidization // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – № 1. – P. 155 – 163.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ