

Сезонные особенности желчеобразования и перекисного окисления липидов у белых крыс

Н. П. Скакуп, И. Ю. Высоцкий

Установлена сезонная ритмичность функции печени и происходящих в ней биохимических процессов. В частности, обнаружены сезонные колебания интенсивности поглощения печенью 4-С¹⁴-холестерина [3], синтеза и секреции желчных кислот [16], активности 7-α-гидроксилазы, играющей ведущую роль в продукции хенодесоксихолевой кислоты [19]. Как известно, геофизическими синхронизаторами суточных ритмов являются периодические (суточные) изменения интенсивности и продолжительности светового дня, температуры, барометрического давления и других факторов среды, происходящие в течение всего года. Однако, судя по годовым сдвигам биохимического состава печени [22], сезонным биоритмам присуще не только синхронизирующее, но и вполне самостоятельное значение. Как и суточные, имеющие ту же частоту, что и геофизические периодичности, сезонные биоритмы являются эндогенными, самоподдерживающимися колебаниями [21]. Их роль в желчеобразовании раскрыта недостаточно. В связи с этим целью наших исследований было изучение сезонных особенностей желчеобразования у здоровых белых крыс и их сопоставление с сезонной интенсивностью перекисного окисления липидов в печени и показателями тиол-дисульфидного равновесия в крови.

Методика

Опыты выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 130—180 г. Животных содержали на стандартном рационе вивария в условиях обычного светового режима. Желчь у каждой крысы собирали порциями через каждый час в течение 4 ч и суммарно за 4 часа. Показателем интенсивности желчеотделения служила удельная масса желчи (г/кг), выделенной в течение каждого из четырех часов и за 4 часа. В порциях желчи, собранных за 1 ч, определяли удельную массу желчи (г/кг), концентрацию желчных кислот (г/л), в том числе тауро- и гликокилот, билирубина и холестерина (мкмоль/л). Удельную массу отделяемых в составе желчи желчных кислот, билирубина и холестерина выражали в миллиграммах на килограмм. Разделение желчных кислот проводили методом тонкослойной хроматографии [11], а их концентрацию определяли флуориметрически при длине волны испускания 490 нм. Концентрацию билирубина и холестерина определяли ранее описанными методами [4, 11].

О состоянии перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по концентрации диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в печени [20] и выражали в микромолях на грамм и наномолях на грамм сырой ткани органа соответственно. Определяли концентрацию сульфгидрильных (SH—) и дисульфидных (—S—S—) групп в цельной крови и выражали ее в миллимолях на литр [15]. В качестве восстановителя —S—S-связей использовали перекристаллизованный и свежеприготовленный насыщенный раствор сульфата натрия и раствор мочевины (8 моль/л).

Результаты и их обсуждение

Как следует из результатов, представленных в табл. 1—3, сезонные биоритмы влияют на желчеобразовательную функцию печени. Удельная масса желчи находится на минимальном уровне осенью, в остальные сезоны она постепенно повышается и достигает максимума летом (см. табл. 1). Если содержание желчи, выделяемое за 4 ч опыта, осенью принять за 100 %, то зимой прирост этого показателя составляет 16 %, весной — 36 %, летом — 72 %. Химический состав желчи также отличается (см. табл. 2). При переходе от осени к зиме, тем более к весне, концентрация холатов увеличивается на 28 и 49 % соответственно, при-

tivity of cells of cortical and groups of epithelial cells in radioactive glucose.

ки гормона тимуса // Чехосл.

ры тимуса и перспективы их 82.—4, № 5.—С. 10—17.

ие применения препаратов (болезней органов дыхания, иммунитета // Журн. ушных,

7.

ография.—М.: Высш. школа,

1979.—8.—С. 173—198.

оиммунных процессов.—Но-

Хавинсон В. Х. Влияние тий желез у мышей // Бюл. 120—122.

за.—Киев: Здоров'я, 1979.—

В. П. Влияние тимозина на ов в тимусе мышей // Бюл. 168.

somatic mutagen in lympho-

activities of various thymus -1200.

cells of the rat thymus, as Amer. J. Anat.—1978.—152,

mus: its relation to secretion esis // J. Exp. Med.—1968.—

ological activity of thymosin, USA.—1972.—69, N 7.—

iosin in the human thymus //

Heterogeneity and age depen- of thymosin components //

of terminal deoxynucleotidyl hymic mice // J. Exp. Med.—

/Physiol. Rev.—1974.—54,

of T-lymphocyte differentiation and Immunopathol.—1978.—

Поступила 25.12.85

чем зимой исключительно за счет таурокислот, а весной — и за счет гликокислот. В летний сезон общая концентрация желчных кислот находится на уровне концентраций зимнего. В это время относительное содержание гликокислот достигает максимального уровня. Соотношение между концентрациями таурокислот и гликокислот минимально летом (3,7), увеличивается при переходе к осени (5,4), тем более зиме (8,8), затем несколько уменьшается весной (6,5). Результаты наших опытов совпадают с данными других авторов о повышении содержания желчных кислот в секрете печени в летний сезон [5]. Отмечалась также четкая динамика показателя удельной массы желчных кислот, секреторируемых печенью с желчью. Этот показатель находится на минимальном уровне осенью. В остальные сезоны он возрастает: зимой — на 48 %,

Таблица 1. Желчеотделение у белых крыс в различные сезоны ($M \pm m$; $n=9$)

Сезон	Удельная масса желчи, г/кг				
	За 1-й час	За 2-й час	За 3-й час	За 4-й час	За 4 часа
Осень	1,68 $\pm$ 0,12	1,92 $\pm$ 0,12	1,86 $\pm$ 0,06	1,86 $\pm$ 0,12	7,31 $\pm$ 0,23
Зима	2,04 $\pm$ 0,06*	2,16 $\pm$ 0,12	2,22 $\pm$ 0,12*	2,04 $\pm$ 0,12	8,49 $\pm$ 0,39*
Весна	2,40 $\pm$ 0,12*	2,52 $\pm$ 0,06*	2,64 $\pm$ 0,06*	2,34 $\pm$ 0,06*	9,93 $\pm$ 0,21
Лето	3,18 $\pm$ 0,12*	3,12 $\pm$ 0,12*	3,18 $\pm$ 0,06*	3,06 $\pm$ 0,12*	12,56 $\pm$ 0,26*

Примечание. В этой и последующих таблицах звездочкой обозначены статистически достоверные результаты ($P < 0,05$) по отношению к осеннему сезону.

Таблица 2. Содержание желчных кислот в желчи у белых крыс в различные сезоны ($M \pm m$; $n=9$)

Показатель желчеотделения	Осень	Зима	Весна	Лето
Концентрация, г/л:				
желчных кислот (общая)	11,25 $\pm$ 0,41	14,39 $\pm$ 0,65*	16,73 $\pm$ 0,90*	14,40 $\pm$ 0,44*
тауросоединений	9,50 $\pm$ 1,13	12,95 $\pm$ 2,11	14,45 $\pm$ 1,09*	11,33 $\pm$ 1,13
гликосоединений	1,75 $\pm$ 0,24	1,47 $\pm$ 0,15	2,22 $\pm$ 0,21	3,07 $\pm$ 0,25*
Удельная масса, мг/кг:				
желчных кислот (общая)	20,57 $\pm$ 0,80	30,47 $\pm$ 1,80*	41,48 $\pm$ 2,80*	45,16 $\pm$ 1,75*
тауросоединений	17,43 $\pm$ 2,10	27,12 $\pm$ 3,90	35,84 $\pm$ 3,10*	35,51 $\pm$ 3,50*
гликосоединений	3,18 $\pm$ 0,45	3,11 $\pm$ 0,30	5,51 $\pm$ 0,60*	9,43 $\pm$ 0,84*

Таблица 3. Содержание билирубина и холестерина в желчи белых крыс в различные сезоны ($M \pm m$; $n=9$)

Показатель желчеотделения	Осень	Зима	Весна	Лето
Концентрация, мкмоль/л:				
билирубина				
общего	235 $\pm$ 33,3	270 $\pm$ 18,8	310 $\pm$ 22,2	258 $\pm$ 33,7
конъюгированного	97 $\pm$ 9,1	116 $\pm$ 11,8	197 $\pm$ 23,9*	152 $\pm$ 22,2
неконъюгированного	138 $\pm$ 25,3	154 $\pm$ 10,4	113 $\pm$ 7,5	106 $\pm$ 14,4
холестерина	452 $\pm$ 24,4	280 $\pm$ 18,7*	433 $\pm$ 18,7	415 $\pm$ 46,8
Удельная масса, мг/кг:				
билирубина				
общего	0,25 $\pm$ 0,04	0,34 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,04*	0,47 $\pm$ 0,06*
конъюгированного	0,10 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,01*	0,29 $\pm$ 0,03*	0,28 $\pm$ 0,04*
неконъюгированного	0,15 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,02	0,16 $\pm$ 0,01	0,19 $\pm$ 0,03
холестерина	0,32 $\pm$ 0,03	0,23 $\pm$ 0,02*	0,41 $\pm$ 0,02*	0,50 $\pm$ 0,05*

весной — на 101 %, летом считать, что сезонные биоритмы желчеобразования, но и в вании.

Для секреции билируба хотя проявляется она в билирубина в желчи максимальные — несколько ниже: в 13 % — зимой. Тем не менее по удельной массе э весной, но и летом, тогда того, соотношение между циями билирубина в раз обладание конъюгированного конъюгированного — осень самая низкая в зимний сез Весной и летом этот показ В связи с относительно н мой, в этот сезон года хо максимального значения — осенью — 64. Следовательно билизирующих свойствах ж

Таким образом, результаты ритмичность желчеобразо ных кислот и билирубина, ходятся на более низком интенсивное желчеобразов с более высокой в эти се плазматического ретикулу микросомальных фермент осенью. Причем, содержание желчных кислот в желчи приво лума максимально летом. тез холестерина [17] и о Следовательно, имеются с тивности микросомальных гепатоцитах весной и лето за и секреции желчных к креции конъюгированного ных кислот в желчи приво желчи [9] и соответствен ченное нами усиление ж по-видимому, также и за с свидетельствует более ин ний сезон [5].

Важное значение в об ет обмен углеводов и триг уровень желчеотделения о содержанием гликогена в увеличением содержания нии в значительной мере состояние надпочечников, и зимой функциональная минимальном уровне, тог. С целью получения более ленных особенностей жел этой функции печени с ре тенсивности ПОЛ в печен весия в крови. Концентра трация групп SH— и —. Содержание ДК и МДА

а весной — и за счет
рация желчных кислот
то время относительное
го уровня. Соотношение
лот минимально летом
, тем более зиме (8,8),
зультаты наших опытов
ении содержания желч-
Отмечалась также чет-
ных кислот, секретире-
дится на минимальном
тает: зимой — на 48 %,
е сезоны ($M \pm m$; $n=9$)

г/кг	
За 4-й час	За 4 часа
$1,86 \pm 0,12$	$7,31 \pm 0,23$
$2,04 \pm 0,12$	$8,49 \pm 0,39^*$
$2,34 \pm 0,06^*$	$9,93 \pm 0,21$
$3,06 \pm 0,12^*$	$12,56 \pm 0,26^*$

ной обозначены статистиче-
скому сезону.

белых крыс в различные

Весна	Лето
$6,73 \pm 0,90^*$	$14,40 \pm 0,44^*$
$4,45 \pm 1,09^*$	$11,33 \pm 1,13$
$2,22 \pm 0,21$	$3,07 \pm 0,25^*$
$1,48 \pm 2,80^*$	$45,16 \pm 1,75^*$
$5,84 \pm 3,10^*$	$35,51 \pm 3,50^*$
$5,51 \pm 0,60^*$	$9,43 \pm 0,84^*$

чи белых крыс

Весна	Лето
$310 \pm 22,2$	$258 \pm 33,7$
$197 \pm 23,9^*$	$152 \pm 22,2$
$113 \pm 7,5$	$106 \pm 14,4$
$433 \pm 18,7$	$415 \pm 46,8$
$0,45 \pm 0,04^*$	$0,47 \pm 0,06^*$
$0,29 \pm 0,03^*$	$0,28 \pm 0,04^*$
$0,16 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,03$
$0,41 \pm 0,02^*$	$0,50 \pm 0,05^*$

весной — на 101 %, летом — на 119 %. Эти результаты дают право считать, что сезонные биоритмы отражаются не только на интенсивности желчеобразования, но и на секреции желчных кислот, холатообразо-
вании.

Для секреции билирубина также характерна сезонная ритмичность, хотя проявляется она в меньшей мере (см. табл. 3). Концентрация билирубина в желчи максимальна в весенний период года, в остальные — несколько ниже: на 17 % — летом, на 18 % — осенью и на 13 % — зимой. Тем не менее уровень секреции билирубина, определяемый по удельной массе этого пигмента желчи, максимален не только весной, но и летом, тогда как осенью и зимой он заметно меньше. Кроме того, соотношение между конъюгированной и неконъюгированной фракциями билирубина в различные сезоны года было неодинаковым: преобладание конъюгированного пигмента весной и летом, тогда как неконъюгированного — осенью и зимой. Экскреция холестерина с желчью самая низкая в зимний сезон: на 28 % меньше, чем осенью (см. табл. 3). Весной и летом этот показатель возрастает на 28 и 56 % соответственно. В связи с относительно низким содержанием холестерина в желчи зимой, в этот сезон года холатохолестериновый коэффициент достигает максимального значения — 132, тогда как весной — 101, летом — 90 и осенью — 64. Следовательно, сезонные биоритмы отражаются и на стабилизирующих свойствах желчи.

Таким образом, результаты наших опытов указывают на сезонную ритмичность желчеобразовательной функции печени. Секреция желчных кислот и билирубина, экскреция холестерина осенью и зимой находятся на более низком уровне, чем весной и летом. На наш взгляд, интенсивное желчеобразование в весенне-летний период прямо связано с более высокой в эти сезоны активностью ферментов мембран эндоплазматического ретикулума. По данным литературы [6], активность микросомальных ферментов печени повышается весной, снижается — осенью. Причем, содержание цитохрома P_{450} , участвующего в гидроксилировании желчных кислот, в мембранах эндоплазматического ретикулума максимально летом. В этих органеллах происходят также биосинтез холестерина [17] и образование глюкуронидов билирубина [18]. Следовательно, имеются основания предполагать, что повышение активности микросомальных ферментов и содержания цитохрома P_{450} в гепатоцитах весной и летом сопряжено с более высоким уровнем синтеза и секреции желчных кислот, синтеза и экскреции холестерина и секреции конъюгированного билирубина. Увеличение содержания желчных кислот в желчи приводит к увеличению холатозависимой фракции желчи [9] и соответственно к усилению желчеотока. Кроме того, отмеченное нами усиление желчеотделения весной и летом происходит, по-видимому, также и за счет холатонезависимой фракции желчи, о чем свидетельствует более интенсивное выделение натрия с желчью в летний сезон [5].

Важное значение в обеспечении и регуляции желчеобразования имеет обмен углеводов и триглицеридов в печени. Отмеченный нами низкий уровень желчеотделения осенью согласуется с высоким среднесуточным содержанием гликогена в печени [13], а высокий весной — с заметным увеличением содержания жира [8]. Наряду с этим, на желчеобразовании в значительной мере, по-видимому, сказывается функциональное состояние надпочечников, особенно их коры. Установлено, что осенью и зимой функциональная активность коры надпочечников находится на минимальном уровне, тогда как весной и осенью она возрастает [3]. С целью получения более глубокого представления о сущности выявленных особенностей желчеобразования нами сопоставлены показатели этой функции печени с результатами изучения сезонных колебаний интенсивности ПОЛ в печени и показателями тиол-дисульфидного равновесия в крови. Концентрация продуктов ПОЛ в печени, как и концентрация групп SH— и —S—S— в крови, в течение года изменяется. Содержание ДК и МДА в печени находится на минимальном уровне

осенью. В остальные сезоны его уровень выше, особенно он высок весной и летом. Если уровень этих продуктов в печени осенью принять за 100 %, приrost их зимой, весной и летом составит для ДК 17, 46 и 82 % и для МДА — 11, 39 и 25 % соответственно (табл. 4).

Неодинаковый уровень свободнорадикальных процессов в течение года, вероятно, в значительной мере определяется состоянием антиоксидантной системы организма, в частности содержанием токоферолов. Регуляция обмена последних осуществляется в соответствии с активностью процессов липопероксидации, включая компенсаторное накопление витамина Е в печени в жаркое время года с целью сдерживания активации ПОЛ [7]. Мы установили обратную зависимость между уровнями ДК и МДА в печени, с одной стороны, и содержанием SH-групп в крови, с другой. Концентрация этих групп максимальна осенью и зимой, т. е. тогда, когда уровень продуктов ПОЛ в печени минимален. Небольшое усиление процессов липопероксидации от осени к зиме сопровождается увеличением концентрации групп SH— на 8 % и уменьшением групп —S—S— на 17 %. Весной и летом, по мере значительного увеличения содержания дисенных конъюгатов и МДА в печени, концентрация SH-групп уменьшается, а —S—S-групп увеличивается. Известно, что окислительная активность перекисных продуктов подавляется прежде всего при взаимодействии их с SH-группами белковых молекул, а образование дисульфидных связей не характерно для окисления SH-групп белков, но происходит при окислении малых тиолов [2], в том числе восстановленного глутатиона, уровень которого летом минимальный [14]. Следовательно, можно полагать, что именно за счет этих веществ увеличивается количество —S—S-групп.

Между тем имеются сведения о том, что высокореактивные белковые SH-группы могут переходить в дисульфидную форму, образуя внутри- и межмолекулярные —S—S-связи, а восстановленные тиолы легко отдают свой протон разнообразным белкам, переходя при этом в окисленную дисульфидную форму [10]. По-видимому, здесь происходит взаимное влияние SH-соединений и образующихся гидроперекисей и их взаимная регуляция, что обеспечивает возможность протекания автоколебательных процессов, создающих биологические ритмы [2, 10]. При этом состояние окислительно-восстановительного превращения SH- и —S—S-групп при кислороде может задавать ритм «биологических часов» [12]. Противоположные изменения концентрации SH- и —S—S-групп в разные сезоны года под влиянием различной интенсивности свободнорадикальных процессов приводят к изменению их соотношения, которое было максимальным зимой и минимальным летом.

Таким образом, проведенные нами исследования показывают, что сезонные биоритмы отражаются на функционально-биохимическом состоянии печени. Повышение желчеобразования весной и особенно летом протекает на фоне более высокого, чем осенью и зимой, уровня перекисного окисления липидов в печени и содержания —S—S-групп в крови, но более низком содержании SH-групп.

Таблица 4. Показатели ПОЛ в печени и тиол-дисульфидного обмена в крови белых крыс в различные сезоны ($M \pm m$; $n=6$)

Показатель	Осень	Зима	Весна	Лето
Концентрация продуктов ПОЛ:				
ДК, мкмоль/г	$0,63 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,06^*$	$1,15 \pm 0,09^*$
МДА, нмоль/г	$54,70 \pm 3,72$	$60,89 \pm 5,58$	$76,07 \pm 5,58^*$	$68,37 \pm 4,75^*$
Концентрация тиоловых групп, ммоль/л:				
SH—	$23,42 \pm 1,82$	$25,20 \pm 0,80$	$20,17 \pm 0,71$	$18,99 \pm 1,11$
—S—S—	$3,07 \pm 0,47$	$2,54 \pm 0,32$	$3,72 \pm 0,38$	$4,11 \pm 0,19$

SEASONAL-PECULIARITIES AND LIPID PEROXIDATION

N. P. Skakun, I. Yu. Vysotsky

Seasonal peculiarities of the and peculiarities of thiol-disorders conducted on mongrel secretion rate, synthesis and jugates), cholesterol excretion are lower in autumn and w acids and bilirubin in the conjugated and unconjugated tauro-glycoacids and conjugation in the liver in spring ducts in the liver (particularly, the level of SH-group reduced liver function, the process

Medical Institute,
Ministry of Public Health of the

1. Блюгер А. Ф., Райцис А. лот в сыроворотке крови, кослойной хроматографии
2. Владимиров Ю. А., Арцимембранах.— М.: Наука,
3. Голиков А. П., Голиков Медицина, 1973.— 168 с.
4. Дроговоз С. М. Наруще желчи при дистрофии печени.— 1971.— 17, № 4.
5. Есипенко Б. Е., Жалло низмы желчеотделения.—
6. Лукиенко П. И., Сушко вания в эндоплазматиче АН БССР. Сер. биол. нау
7. Паранич А. В. Сезонны крыс разного возраста //
8. Пидэмский Е. Л., Голем показателей у здоровых ние биологического дей нений.— Пермь, 1976.— С
9. Саратиков А. С., Скак Томск: Изд-во Томск. ун
10. Сельков Е. Е. Два аль метаболизме тиолов — д и злокачественный // Би
11. Скакун Н. П. Нейрогу Пробл. эндокринологии и
12. Шноль С. Э. Синхронны актомнозина в растворах
13. Ahlersová E., Ahlers I., dian rhythm of blood g bohemosl.— 1982.— 31, N
14. Board P. G., Peter D. W reduced glutathione // J. I
15. Boyer P. D. Spectrophot with organic mercurials
16. Duane W. C., Gilbertstad ction in the rat // Amer. J
17. Mathe D. Biosynthèse du P. 105—112.
18. Monserrate I. C. Metabol nigado. Conjugacion de N 4.— P. 433—446.
19. Myant N. B., Mitropoulou 18, N 2.— P. 135—153.
20. Placer Z. Lipoperoxydatic Lipoperoxydation im S S. 679—684.

те, особенно он высок печени осенью принять тавит для ДК 17, 46 и ю (табл. 4).

их процессов в течение я состоянием антиоксидранжанием токоферолов. соответствии с активкомпенсаторное накоп а с целью сдерживания ю зависимость между ы, и содержанием SH-иП максимальна осенью ЮЛ в печени минимадации от осени к зиме упп SH— на 8 % и и летом, по мере знаньюгатов и МДА в пеS—S-группы увеличиваперекисных продуктов их с SH-группами белсвязей не характерно при окислении малых иона, уровень которого полагают, что именно —S—S-групп.

исокореактивные белкою форму, образуя внутновленные тиолы легко еходя при этом в окисму, здесь происходит ся гидроперекисей и их сть протекания автоко ритмы [2, 10]. При превращения SH- и тм «биологических ча трации SH- и —S—S-зличной интенсивности нению их соотношения, ным летом.

зания показывают, что ьно-биохимическом со есной и особенно летом и зимой, уровня пере —S—S-групп в кро

идного обмена в крови

Весна	Лето
$1,92 \pm 0,06^*$	$1,15 \pm 0,09^*$
$0,07 \pm 5,58^*$	$68,37 \pm 4,75^*$
$0,17 \pm 0,71$	$18,99 \pm 1,11$
$0,72 \pm 0,38$	$4,11 \pm 0,19$

SEASONAL-PECULIARITIES OF THE BILE PRODUCTION AND LIPID PEROXIDATION IN WHITE RATS

N. P. Skakun, I. Yu. Vysotsky

Seasonal peculiarities of the bile production and lipid peroxidation (POL) in the liver and peculiarities of thiol-disulfide metabolism in the blood are investigated in experiments conducted on mongrel white male-rats. The experiments show that the bile secretion rate, synthesis and the secretion of bile acids (including tauro- and glucoconjugates), cholesterol excretion and bilirubin secretion (without its conjugated portion) are lower in autumn and winter than in spring and summer. The total content of bile acids and bilirubin in the liver increases from autumn to winter due to tauroacids, conjugated and unconjugated bilirubin and from winter to spring and summer due to tauro-glycoacids and conjugated bilirubin. The hyperactivity of the bile productive function in the liver in spring and summer is accompanied by a higher level of PLO products in the liver (particularly, dienic conjugates) and S-S-groups in the blood. On the contrary, the level of SH-groups is higher in autumn and winter that is in the hyporeduced liver function, the process of PLO being less intensive in it.

Medical Institute,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Ternopol

1. Блюгер А. Ф., Райцис А. Б., Смоголь В. А. Раздельное определение желчных кислот в сыворотке крови, дуоденальном содержимом и желчи человека методом тонкослойной хроматографии // Лаб. дело.—1976.— № 12.— С. 720—724.
2. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Наука, 1972.— 252 с.
3. Голиков А. П., Голиков П. П. Сезонные биоритмы в физиологии и патологии.— М.: Медицина, 1973.— 168 с.
4. Дрогвоз С. М. Нарушения интенсивности желчеотделения и химического состава желчи при дистрофии печени, вызванной четыреххлористым углеродом // Вопр. мед. химии.— 1971.— 17, № 4.— С. 397—400.
5. Есипенко Б. Е., Жалило Л. И., Костромина А. П., Синельник О. Д. Ионные механизмы желчеотделения.— Киев: Наук. думка, 1983.— 168 с.
6. Лукиенко П. И., Сушко Л. И. Содержание цитохрома P₄₅₀ и скорость гидроксирования в эндоплазматическом ретикулуме печени крыс в разное время года // Изв. АН БССР. Сер. биол. наук.— 1980.— № 4.— С. 106—108.
7. Паранич А. В. Сезонные изменения содержания витамина Е в организме белых крыс разного возраста // Физиол. журн.— 1984.— 30, № 2.— С. 217—222.
8. Пидэмский Е. Л., Голенева А. Ф. Динамика сезонных изменений биохимических показателей у здоровых и отравленных четыреххлористым углеродом крыс // Изучение биологического действия продуктов органического синтеза и природных соединений.— Пермь, 1976.— С. 51—56.
9. Саратиков А. С., Скакун Н. П. Желчеобразование и желчегонные средства.— Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1977.— 274 с.
10. Сельков Е. Е. Два альтернативных автоколебательных стационарных состояния в метаболизме тиолов — два альтернативных типа размножения клеток: нормальный и злокачественный // Биофизика.— 1970.— 15, вып. 6.— С. 1065—1073.
11. Скакун Н. П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина // Пробл. эндокринологии и гормонотерапии.— 1956.— 2, № 6.— С. 75—80.
12. Шноль С. Э. Синхронные конформационные колебания молекул актина, мюозина и актомюозина в растворах // Мол. биофизика.— М., 1965.— С. 56—82.
13. Ahlersová E., Ahlers I., Garlátiová E. et al. Influence of the seasons on the circadian rhythm of blood glucose and tissue glycogen in male Wistar rats // Physiol. bohemosl.— 1982.— 31, N 1.— P. 45—55.
14. Board P. G., Peter D. W., Morris R. J. H. Seasonal variations in sheep erythrocyte reduced glutathione // J. Agr. Sci.— 1976.— 87.— P. 461—463.
15. Boyer P. D. Spectrophotometric study of the reaction of protein sulfhydryl groups with organic mercurials // J. Amer. Chem. Soc.— 1954.— 76, N 17.— P. 4331—4337.
16. Duane W. C., Gilbertstadt M. L., Wiegand D. M. Diurnal rhythms of bile acid production in the rat // Amer. J. Physiol.— 1979.— 236, N 3.— P. 175—179.
17. Mathe D. Biosynthèse du cholestérol par le foie // Méd. Chir. Dig.— 1978.— 7, N 2.— P. 105—112.
18. Monserrate I. C. Metabolismo de la bilirrubina. II. Captacion de la bilirrubina per el nigado. Cunjugacion de la bilirrubina // Rev. esp. enferm. apar. digest.— 1975.— 45, N 4.— P. 433—446.
19. Myant N. B., Mitropoulos K. A. Cholesterol 7 α -hydroxylase // J. Lipid Res.— 1977.— 18, N 2.— P. 135—153.
20. Placer Z. Lipoperoxidationssysteme im biologischen Material 2. Mitt. Bestimmung der Lipoperoxidation im Säugetierorganismus // Die Nahrung.— 1968.— 12, N 6.— S. 679—684.