

Вплив хронічного соціального стресу на склад холатів жовчі самців щурів

А.М. Ляшевич, І.І. Тубальцева, Є.М. Решетнік, О.В. Бондаренко, С.П. Весельський, М.Ю. Макарчук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка; e-mail: lam88leona2@gmail.com

Досліджено жовчнокислотний склад жовчі самців щурів, які знаходилися в умовах експериментального хронічного соціального стресу. Виявлено, що у стресованих тварин концентрація кон'югованих холатів у печінковому секреті значно знижувалась. Так вміст таурохолевої кислоти на 23,6 % був меншим від контролю, а дигідроксихоланових таурокон'югатів (таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот) – на 18,9 – 23,14 %. Концентрація глікохалевої кислоти у жовчі самців-інтрудерів була на 32,9 – 51,3 % нижчою, а глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот – на 33,8 – 55,7 %. Вміст вільної тригідроксихоланової халевої кислоти щурів також виявився нижчим на 33,7 – 48,2 % від контрольних значень, а вміст дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот підвищувався на 19,8 – 25 % порівняно з контролем. Найбільш значною відмінністю у жовчнокислотному спектрі жовчі за цих умов стала поява у печінковому секреті літохалевої й тауролітохалевої кислот, які відсутні у щурів контрольної групи. У разі стресу у печінці самців щурів пригнічуються процеси, що забезпечують синтез, біотрансформацію і транспорт жовчних кислот у жовч. Значення хронічного соціального стресу в розвитку порушень жовчоутворення та роль жовчних кислот як біологічно активних регуляторних сполук у виникненні й прогресуванні стресіндукованих патологій потребують ґрунтовних досліджень.

Ключові слова: печінка; жовч; жовчні кислоти; хронічний соціальний стрес.

ВСТУП

Системні регуляторні механізми, що лежать в основі розвитку наслідків соціального стресу, полягають, перш за все, у активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі, змінах вегетативної нервової регуляції наслідком чого може бути низка пов'язаних із цим патологічних реакцій у вісцеральних системах і метаболічних процесах [1, 2]. Одним із виявлених ефектів хронічного соціального стресу є істотна зміна співвідношення ліпопротеїнів і ліпідного спектра сироватки крові, синтезу і рецепторопосередкованого транспорту холестерину, синтезу й окиснення жирних кислот та вмісту холестерину й тригліцеридів у клітинах печінки, інші порушення ліпідного обміну [3 - 6]. Ключові реакції обміну холестерину відбуваються у печінці. Зокрема, ферментативні системи гепатоцитів

забезпечують утворення з холестерину жовчних кислот, котрі є його єдиними кінцевими метаболітами і можуть бути виведені з організму [7 - 10]. Разом з тим жовчні кислоти мають доволі широкий спектр фізіологічних ефектів. Ці унікальні метаболіти холестерину виконують як «нутритивну» функцію (необхідні для нормального перебігу травних процесів), так і є сполуками, що залучені до регуляції величезної кількості внутрішньопечінкових і системних процесів [11 - 15].

Оскільки соціальний стрес провокує порушення вмісту холестерину в крові, а отже і його обміну, то очікуваними можуть бути і стресіндуковані зміни синтезу та біотрансформації жовчних кислот. Тому метою нашого дослідження було дослідження спектра жовчних кислот жовчі щурів, які знаходилися в умовах експериментального хронічного соціального стресу.

© А.М. Ляшевич, І.І. Тубальцева, Є.М. Решетнік, О.В. Бондаренко, С.П. Весельський, М.Ю. Макарчук

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 26 білих безпородних щурах відповідно до існуючих міжнародних та національних вимог та норм гуманного поводження з експериментальними тваринами [16, 17]. Щурів утримували у пластикових клітках з ґратчастим залізним верхом індивідуально (експериментальні тварини) або гаремом (один самець утримувався разом із 2 – 4 самицями). Режим освітлення у віварії був природним. Тварини отримували стандартний харчовий раціон (комбікорм для лабораторних щурів; «Вітамекс» Україна) і мали вільний доступ до води та їжі. Проводили індивідуальну розмітку тварин нанесенням номерів на хвості перманентним маркером. Від першого до останнього дня дослідження проводили контроль маси тіла експериментальних тварин. Десять щурів масою 200 ± 25 г використовували як інтродери в моделі хронічного соціального стресу. Інші десять тварин масою 350 – 400 г, яких утримували разом із 2 – 4 самицями, слугували доместиками в моделі хронічного соціального стресу. Надалі впродовж 14 діб щури-інтродери ($n=10$) зазнавали впливу хронічного соціального стресу моделі соціальної поразки. Тварини контрольної групи масою 200 ± 25 г ($n=6$) також отримували стандартний харчовий раціон і мали вільний доступ до води, але не зазнавали впливу хронічного стресу моделі соціальної поразки.

Вибір експериментальної моделі базувався на таких критеріях: можливість набуття субординантного статусу, тривалість впливу достатня для сформування відповідного поведінкового стереотипу. Зазначеним критеріям відповідає модель соціальної поразки. Ми модифікували розроблену для мишей схему експерименту, у якій стрес спричиняється повторним досвідом соціальних поразок у щоденних міжсамцевих конфронтаціях [18]. Процедуру соціального стресу розпочинали з тижневої ізоляції щурів-інтродерів для зняття попереднього соціального досвіду. Надалі

впродовж усього часу досліду цих тварин утримували індивідуально. Впродовж 3 діб до початку стресу щурів-доместиків тестували на наявність агоністичної поведінки підсадженням до них у клітки індивідуальних щурів, які не входили до складу експериментальних тварин. Щурів, які не демонстрували агресивної поведінки виключали з експерименту. Стрес створювали щоденними агоністичними взаємодіями тварин. За 10 хв до їх початку з кліток щурів-доместиків відсаджували самиць. Щодня впродовж 14 діб у затемненій кімнаті, у другій половині доби у клітку до доместика підсаджували інтродера на 10 хв для агоністичних взаємодій. Після цього у клітку на 20 хв встановлювали прозору перфоровану перегородку, що давала можливість візуального, нюхового та слухового, але не фізичного контакту щурів. Кількість атак доместиків та їхню активність контролювали.

Через добу після проведення процедури хронічного стресування у щурів-інтродерів у гострих експериментах досліджували жовчосекреторну функцію. Перед оперативним втручанням, необхідним для отримання печінкового секрету, тварин піддавали харчовій депривації, але при цьому вони мали вільний доступ до води. Для наркотизації використовували тіопентал натрію в дозі 60 мг/кг. Після лапаротомії канюлювали жовчну протоку і через 30 хв стабілізації стану тварини здійснювали впродовж наступних 3 год гострого досліду забір 18 10-хвилинних проб жовчі. Кожні 3 порції жовчі збирали до одного епендорфа та надалі аналізували вміст різних холатів у кожному 30-хвилинному зразку жовчі. Середню об'ємну швидкість секреції жовчі розраховували як об'єм печінкового секрету, що виділяється за 1 хв 1 г печінки. Концентрацію жовчних кислот і ліпідів у 30-хвилинних пробах жовчі визначали за допомогою тонкошарової хроматографічної методики, удосконаленої у нашій лабораторії [19]. Використаний метод дав змогу визначити у жовчі щурів такі фракції жовчних кислот: таурохолеву, таурохенодезоксихолеву

і тауродезоксихолеу (у суміші), глікохолеу, глікохенодесоксихолеу і глікодезоксихолеу (у суміші), холеу, хенодесоксихолеу і дезоксихолеу (у суміші).

Отримані результати статистично обробляли за допомогою пакета програм «Statistica 5.0» («Stat Soft», США) з використанням критеріїв t Стьюдента при нормальному розподілі, який оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності при $P \leq 0,05$ [20, 21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У щурів, яких піддавали хронічному стресуванню, виявлено істотні зміни складу холатів жовчі порівняно з тваринами контрольної групи. Зокрема, концентрація кон'югованих холатів у печінковому секреті стресованих щурів значно нижча, ніж у тварин контрольної групи. Вміст таурохолевої кислоти в 2

останніх зразках жовчі самців-інтродерів був на 23,4 – 23,6 % ($P < 0,05$) менший від контролю, а дигідроксихоланових таурокон'югатів (таурохенодесоксихолевої і тауродезоксихолевої кислот) у 3 останніх пробах – на 18,9 – 23,14 % ($P < 0,05$; табл. 1).

За умов хронічного соціального стресу у самців щурів ще більше пригнічувалися процеси, які забезпечували надходження з гепатоцитів до жовчних каналікул глікокон'югатів жовчних кислот. Концентрація глікохолевої кислоти у жовчі самців-інтродерів була на 32,9 – 51,3 % ($P < 0,001$) нижчою від контрольних значень, а концентрація глікохенодесоксихолевої і глікодезоксихолевої кислот – на 33,8 – 55,7 % ($P < 0,05$; див. табл. 1). Причому у стресованих тварин вміст глікокон'югатів у всіх 6 зібраних впродовж гострого досліду менший, ніж у контрольних пробах. Таким чином, оскільки концентрація глікохолатів виявляється нижчою від контр-

Таблиця 1. Концентрації (мг%) кон'югованих жовчних кислот у жовчі щурів із хронічним соціальним стресом (M±SD)

№ проби жовчі	Серія	Таурохолева кислота	Таурохенодесокси-холева і тауродезок-сихолева кислоти	Тауролітохолева кислота	Глікохолева кислота	Глікохенодесокси-холева і глікодезок-сихолева кислоти
1	Контроль	180,83±11,88	103,09±8,28	0	141,77±13,82	23,57±6,23
	Стрес	184,42±21,98	100,91±11,57	22,03±7,97***	95,06±34,74***	10,43±4,91***
2	Контроль	178,99±10,18	104,46±8,49	0	143,99±8,42	21,94±4,54
	Стрес	182,16±23,53	100,91±12,10	21,87±7,40***	91,34±32,63***	10,14±3,42***
3	Контроль	175,66±9,72	99,77±8,50	0	137,20±9,16	20,79±5,01
	Стрес	168,19±25,84	91,89±9,96	16,99±6,20***	82,45±29,43***	12,21±4,78***
4	Контроль	173,03±10,03	95,86±10,37	0	132,49±11,64	20,44±4,19
	Стрес	139,27±42,80	77,74±19,37*	15,32±5,78***	72,79±26,49***	11,94±4,33***
5	Контроль	166,00±10,79	92,79±9,64	0	122,73±16,12	19,13±4,09
	Стрес	127,22±44,84*	74,71±15,99*	11,65±7,24**	65,81±21,90***	12,56±5,04**
6	Контроль	160,17±11,47	89,75±7,97	0	122,13±16,06	17,42±3,70
	Стрес	122,30±40,93*	68,98±13,81***	9,55±5,76***	59,51±19,19***	11,54±5,11*

Примітка. Тут і в табл. 2 * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ статистично значимі відмінності порівняно з контролем.

оллю вже у першій півгодинній пробі жовчі, можемо вважати, що утворення і секреція цієї фракції кон'югованих жовчних кислот гепатоцитами істотно пригнічується в умовах хронічного соціального стресу. Натомість у стресованих самців концентрація тауро-кон'югатів у зразках, зібраних на початку гострого досліді, статистично значимо не відрізняється від контролю і лише наприкінці експерименту істотно знижується. Тобто печінка тварин, що зазнали хронічного стресування, не здатна протягом усього гострого досліді підтримувати властивий для тварин цього виду в таких умовах вміст таурохолатів.

Концентрація вільної тригідроксихолонової холевой кислоти стресованих самців щурів також виявилася нижчою від контрольних значень – на 33,7 – 48,2% ($P < 0,001$) у всіх 6 півгодинних пробах (табл. 2). Холева кислота належить до так званих первинних жовчних кислот, що безпосередньо синтезуються ферментативними системами гепатоцитів з холестерину [7, 10, 22, 23]. Відтак, її концентрація відображає інтенсивність перебігу

синтетичних енергозалежних процесів у клітинах печінки. Отже, виходячи з результатів наших досліджень, можемо припустити, що за умов хронічного соціального стресу синтез жовчних кислот класичним шляхом пригнічено. Натомість у 2 та 3 зразках жовчі стресованих самців-інтродерів вміст фракції дигідроксихолонових хенодезоксихолової і дезоксихолової кислот був на 19,8 – 25 % ($P < 0,05$) вищим, ніж у контрольних пробах жовчі (див. табл. 2). Дезоксихолева кислота – це вторинна жовчна кислота, котра утворюється під впливом ферментів кишкової мікрофлори та надходить до печінки під час ентерогепатичної циркуляції. У гепатоцитах дезоксихолат підлягає біотрансформації через гідроксилування і кон'югації та транспортується до первинних жовчних каналців. Можливо, спостережуване нами зростання концентрації вільних дигідроксихолонових кислот пов'язане з гальмуванням процесів біотрансформації вторинної дезоксихолової кислоти. Ще однією причиною порівняно вищої концентрації кислот цієї фракції може

Таблиця 2. Концентрація (мг%) вільних жовчних кислот у жовчі щурів із хронічним соціальним стресом (M±SD)

№ проби жовчі	Серія	Холева кислота	Хенодезоксихолева і дезоксихолева кислоти	Літохолева кислота
1	Контроль	19,87±4,77	8,34±1,98	0
	Стрес	13,06±2,58***	9,51±1,51	4,20±1,10***
2	Контроль	19,84±4,27	7,89±1,32	0
	Стрес	13,15±2,59***	9,86±1,62*	4,08±0,84***
3	Контроль	18,89±4,45	7,54±1,19	0
	Стрес	12,24±1,44***	9,03±1,38*	3,74±0,64***
4	Контроль	18,49±4,19	7,37±1,09	0
	Стрес	10,49±2,15***	7,95±1,41	2,74±0,79***
5	Контроль	18,71±3,84	7,41±0,85	0
	Стрес	10,49±2,15***	7,59±1,67	2,74±0,81***
6	Контроль	18,33±3,24	7,40±0,83	0
	Стрес	9,49±1,79***	7,16±1,46	2,33±0,76***

бути посилення синтезу з холестерину первинної дигідроксихоланової хенодезоксихолевої жовчної кислоти альтернативним «кислим» шляхом із виключенням 12 α -гідроксилази з комплексу ферментативних систем синтезу холатів у гепатоцитах [7, 10, 23].

Найбільш значною відмінністю у жовчно-кислотному спектрі жовчі самців шурів при хронічному соціальному стресі стала поява у їх печінковому секреті літохалевої кислоти та її таурокон'югованої форми (див. табл. 1, 2). Літохолат, як і дезоксихолат, належить до вторинних жовчних кислот, є гідрофобною, токсичною моногідроксихолановою кислотою і за нормальних умов виводиться із організму або гідроксильється до ди- і тригідроксихолатів [24]. Як бачимо, в умовах хронічного соціального стресу процеси біотрансформації вторинної літохалевої кислоти гальмуються. Наявність у жовчі стресованих тварин тауролітохолату свідчить про те, що така форма гепатоцитарної детоксикації як кон'югація потенційно токсичної сполуки з таурином лишається відносно стабільною в умовах експериментального хронічного соціального стресу.

Жовчні кислоти, пул яких змінюється під впливом індукованих стресом регуляторних факторів, надалі самі можуть виступати як регулятори і модулятори його фізіологічних і патологічних наслідків. Ми припускаємо, що у патогенезі метаболічних розладів при хронічному соціальному стресі не останню роль відіграють порушення утворення і транспорту жовчних кислот у гепатоцитах. У разі хронічного соціального стресу у печінці самців шурів пригнічуються процеси, що забезпечують синтез, біотрансформацію і транспорт жовчних кислот у жовч. Унаслідок цього в жовчі стресованих тварин зменшується концентрація вільної халевої кислоти та гліко- і таурохолатів, але у печінковому секреті зростає вміст вільних дигідроксихоланових хенодезоксихолевої і дезоксихолевої кислот і виявляються у значній кількості літохалева і тауролітохалева кислоти. Значення хронічного соціального стресу в розвитку по-

рушень жовчоутворення та значення жовчних кислот як біологічно активних регуляторних сполук у виникненні й прогресуванні стрес індукованих патологій потребують ґрунтовних досліджень.

**А.М. Ляшевич, И.И. Тубальцева,
Е.М. Решетник, О.В. Бондаренко,
С.П. Весельский, М.Е. Макаrchук**

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА НА СОСТАВ ХОЛАТОВ ЖЕЛЧИ САМЦОВ КРЫС

Исследовано желчнокислотный состав желчи самцов крыс, находившихся в условиях экспериментального хронического социального стресса. Обнаружено, что в стрессированных животных концентрация конъюгированных холатов в печеночном секрете значительно снижалась. Так, содержание таурохолевой кислоты на 23,4 – 23,6 % меньше контроля, а дигидроксихолановых тауроконъюгатов (таурохенодезоксихолевої и тауродезоксихолевої кислот) – на 18,9 – 23,14 %. Концентрация гликохолевой кислоты в желчи самцов-интродеров была на 32,9 – 51,3% ниже контрольных значений, а гликохенодезоксихолевої и гликодезоксихолевої кислот – на 33,8 – 55,7 %. Содержание свободной тригидроксихолановой халевої кислоты в желчи стрессированных самцов крыс также оказалась ниже контрольных значений на 33,7 – 48,2 %, а дигидроксихолановых хенодезоксихолевої и дезоксихолевої кислот увеличивалось на 19,8 – 25 % по сравнению с контролем. Наиболее значительным отличием в желчно-кислотном спектре желчи самцов крыс при хроническом социальном стрессе стало появление в их печеночном секрете литохалевої и тауролитохалевої кислот, которые отсутствуют у крыс контрольной группы. Это означает, что в печени подавляются процессы, обеспечивающие синтез, биотрансформацию и транспорт желчных кислот в желчь. Значение хронического социального стресса в развитии нарушений желчеобразования и роль желчных кислот в качестве биологически активных регуляторных соединений в возникновении и прогрессировании стрессиндуцированных патологий требуют фундаментальных исследований.

Ключевые слова: печень; желчь; желчные кислоты; хронический социальный стресс.

**A.M. Liashevych, I. I. Tubalceva, Ye.M. Reshetnik,
O.V. Bondarenko, S.P. Veselsky, M.Yu. Makarchuk**

INFLUENCE OF EXPERIMENTAL CHRONIC SOCIAL STRESS ON BILE ACIDS CONTENT IN THE BILE OF MALE RATS

The male rats' bile acids compositions of bile under

the experimental chronic social stress conditions were investigated. It was found that the concentration of conjugated bile acids in rat bile was significantly lower in stressed animals than in the control group. Taurocholic acid concentration in the bile of stressed animals were 23,4 – 23,6 % lower than in the control group. Chenodeoxycholic and deoxycholic taurine conjugates concentration in stressed animals bile was 18,9 – 23,14 % lower than in the control group. The concentration of the bile acids conjugated with glycine in stressed male rats' bile was lower than in the control group too (glycocholic acid – 32,9 – 51,3 % lower than the control values, and the concentration of glycochenodeoxycholic and glycodeoxycholic acids – 33,8 – 55,7 % lower than the control values). The concentration of free cholic acid in stressed male rats' bile was also lower than the control values 33,7 – 48,2 %. But in stressed animals bile samples chenodeoxycholic and deoxycholic acids concentrations was 19,8 – 25 % higher than in control samples of bile. The most significant difference in bile acids content of the male rats with chronic social stress bile and in the bile of the control group rats was in the emergence of the lithocholic and tauroolithocholic acids in the hepatic secret of stressed animal. We can propose that in the chronic social stress conditions in the male rat liver processes of synthesis, biotransformation and transport of bile acids into the bile were inhibited. The role of chronic social stress in disorders of bile formation and the role of bile acids as bioactive regulatory compounds in occurrence and progression of stress-induced pathologies are require a fundamental research.

Key words: liver; bile; bile acid; chronic social stress.

Kyiv National Taras Shevchenko University, Ukraine;

e-mail: lam88leona2@gmail.com

REFERENCES

- Baraboi VA, Reznikov OH. Physiology, biochemistry and psychology of stress. Monograph. 2013. [Ukrainian].
- Harasymiv IM. Effect of cold stress on liver function zhovchoutvoryuvalnu experiment. J Res. 2014;1:96-7. [Ukrainian].
- Shkurashivska SV, Ersteniuk HM. Dynamics of lipid metabolism in tissues and organs of experimental animals under conditions of stress adrenaline. Med Clin Chem. 2015;17(4):34-7. [Ukrainian].
- Zahaiko AL, Voronina LM, Kaliman PA, Strelchenko KV. Influence of chronic social stress on lipid metabolism in golden Syrian hamsters. Ukr Biochem J. 2008;80(4):120-9. [Ukrainian].
- Chuang J-C, Cui H, Mason L. Chronic social defeat stress disrupts regulation of lipid synthesis. J Lipid Res. 2010.1344-53.
- Scott KA, Melhorn SJ, Sakai RR. Effects of Chronic Social Stress on Obesity. Curr Obes Rep. 2012;1(1):16-25.
- Chiang JY. Bile Acid Metabolism and Signaling. Compr Physiol. 2013;3(3):1191-1212.
- Zhao C, Dahlman-Wright C. Liver X receptor in cholesterol metabolism. J Endocrinol. 2010;204:233-240.
- Vasheka IP, Veselskyi SP, Horenko ZA, Hrinchenko OA, Karbovska LS, Makarchuk MYu. Impact on amilinu range holativ bile in rats. Fiziol Zh. 2014;60(3):46-53. [Ukrainian].
- Norlin M, Wikvall K. Enzymes in the conversion of cholesterol into bile acids. Curr Mol Med. 2007;7(2):199-218.
- Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. Dig Dis. 2010;28(1):220-224.
- Fuchs C, Claudel T, Trauner M. Bile acid-mediated control of liver triglycerides. Semin Liver Dis. 2013;33(4):330-42.
- Zhou H, Hylemon PB. Bile acids are nutrient signaling hormones. Steroids. 2014;86:62-68.
- Pierre JF, Martinez KB, Ye H. Activation of bile acid signaling improves metabolic phenotypes in high-fat diet-induced obese mice. Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016;311(2):286-304.
- Maleszka A, Dumnicka P, Matuszyk A. The Diagnostic Usefulness of Serum Total Bile Acid Concentrations in the Early Phase of Acute Pancreatitis of Varied Etiologies. Int J Mol Sci. 2017;18(1).
- European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Book European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose. Editor Strasbourg, 18.03.1986.
- The Law of Ukraine "On protection of animals from cruelty" from 21.02.2006 number 3447-IV. Supreme Council of Ukraine. 2006;27:230.
- Kudryavtseva N. A sensory contact model for the study of aggressive and submissive behavior in male mice. Aggressive Behavior. 1991;17(5):285-91.
- Method for determining zhelchnuh acids in the fluid Biology: A.s.4411066 /14USSR, MBY G01 N33/50/ SP Veselskyi, PS Liashchenko, YA Lukianenko. №1624322.
- Filimonova NB, Fil IO, Mykhailova TS. Statistical analysis of the data according to the principles of science-based medicine. Initial analysis of quantitative data, experimental results presentation. Medicine Railway Transport of Ukraine. 2004;4:30-8. [Ukrainian].
- Filimonova NB, Fil IO. Statistical analysis of the data according to the principles of science-based medicine. Comparison groups in quantitative terms. Med Transport Ukr. 2005;4:86-93. [Ukrainian].
- Boyer JL. Bile Formation and Secretion. Comp. Physiol. 2013;3(3):1035-78.
- Sjöberg BG. Studies on cholesterol and bile acid metabolism in relation to plasma lipoproteins. THESIS FOR DOCTORAL DEGREE (Ph.D.). Stockholm, 2016. ISBN978-91-7676-299-8.
- Matsubara T, Tanaka N, Patterson AD, Cho J-Y, Krausz KW, Gonzalez FJ. Lithocholic acid disrupts phospholipid and sphingolipid homeostasis leading to cholestasis. Hepatology. 2011;53(4):1282-93.

Матеріал надійшов до редакції 12.04.2017