

УДК 613.6.02:547.52:577.1

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА, ВОЗНИКАЮЩЕГО ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ АРОМАТИЧЕСКОГО УГЛЕВОДОРОДА ДИНИЛА

В.М. Шейбак, д.м.н., доцент; В.М. Пырочкин, д.м.н., профессор;

О.Н. Могилевец

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В работе изучены возможности коррекции метаболических нарушений, вызванных воздействием на организм динила, при помощи витаминно-аминокислотной композиции, состоящей из пиридоксина, фолиевой кислоты, цианкобаламина и глицина. Показано положительное влияние данной композиции на нормализацию показателей метаболического гомеостаза как в тканях и органах экспериментальных животных, так и у пациентов, работающих в контакте с динилом.

Ключевые слова: метаболический дисбаланс, динил, пиридоксин, фолиевая кислота, глицин

The possibility of correction of the metabolic disorders caused by dinyl's influence on the organism has been studied. The medicinal composition consisting of pyridoxine, cyanocobalamin, folic acid and glycine has been used for correction. A positive influence of the above composition on normalization of metabolic homeostasis has been revealed both in the tissues and organs of experimental animal and in the patients working with dinyl.

Key words: metabolic disorders, dinyl, pyridoxine, folic acid, glycine

Влияние на метаболический гомеостаз ароматических углеводородов, в частности динила, остается до конца не изученной проблемой, интерес к которой возрастает в последние годы. Исследование новых биологических свойств композиций, содержащих определенные сочетания аминокислот и витаминов, позволит использовать их для коррекции метаболического дисбаланса, повышения неспецифической резистентности организма при воздействии ксенобиотиков, в том числе и динила.

Цель исследования – разработать способ коррекции метаболического дисбаланса, развивающегося при хроническом поступлении в организм динила.

Материалы и методы

Экспериментальная часть исследования выполнена на 33 белых крысах, и предполагала изучение внутрибрюшинного введения динила в течение суток, двухнедельного периода, а также возможность коррекции выявляемых изменений с помощью витаминно-аминокислотной композиции (ВА), состоящей из пиридоксина, фолиевой кислоты, цианкобаламина и глицина. В клинической части работы под наблюдением находилось 87 пациентов. Основная группа – 61 работающий, имеющий контакт с динилом в воздухе рабочей зоны в концентрациях, близких к предельно допустимым концентрациям, и контрольная группа – 26 работающих того же предприятия без контакта с химическими веществами, сопоставимых по возрасту, полу и стажу работы. С целью коррекции метаболического дисбаланса, возникающего под воздействием динила, всем обследуемым сроком на 1 месяц также назначалась ВА композиция. В эксперименте определяли содержание свободных аминокислот плазмы крови, тканей печени, сердца и мозга в хлорнокислых экстрактах на аминокислотном анализаторе ААА339Т. Определение биогенных аминов, их предшественников и метаболитов проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции. У обследуемых пациентов в плазме крови проводили исследование показателей липидного обмена, определяли активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). В крови работающих определялись уровни общего белка, альбуминов, общего билирубина, глюкозы, концентрация общих липидов (ОЛ),

общего холестерина (ХС), ХС-ЛПВП, триглицеридов (ТГ), активность АлАТ, АсАТ, ГГТП. Исследование концентраций свободных аминокислот плазмы крови у обследуемых пациентов проводилось аналогично методике, применяемой в эксперименте. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica. При сравнении количественных признаков применялись непараметрические методы.

Результаты

При использовании ВА композиции в эксперименте происходило статистически значимое снижение активности АлАТ на 24% ($p < 0,05$) по сравнению с группой животных, получавших динил, а также снижение активности АсАТ на 12% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. При этом коэффициент Де Ритиса и активность ГГТП не отличались от показателей для контрольной группы ($p > 0,05$).

Статистически значимо увеличивалось содержание глутамина (на 35,5%, $p < 0,01$), гистидина (на 36,5%, $p < 0,01$), триптофана (на 38,2%, $p < 0,05$), α -аминомасляной кислоты (на 29,8%, $p < 0,05$). Повышались также концентрации изолейцина (на 25,2% (23,6%), $p < 0,05$), лейцина (на 43,2%, $p < 0,05$) и суммарное содержание АРУЦ (на 30,8%, $p < 0,05$), что может являться показателем улучшения функционального состояния гепатоцитов [3, 8]. Происходило статистически значимое снижение уровня аспартата (на 35,9%, $p < 0,05$), нормализовалось повышающееся при введении динила содержание аспарагина, концентрация которого не отличалась от контрольных значений. В 2,1 раза ($p < 0,01$) выше, чем в контрольной группе, было содержание цистатионина.

В ткани печени при интоксикации динилом введение на этом фоне ВА композиции соотношение АРУЦ/ААК ($2,9 \pm 0,462$) в сравнении с животными контрольной группы ($2,66 \pm 0,253$) было статистически значимо выше (в 1,2 раза, $p < 0,05$). Кроме того, статистически значимо увеличивались концентрации аспартата (на 74,0%, $p < 0,01$) и глутамата (на 49,0%, $p < 0,05$), снижение которых в печени характерно для острого воздействия динила. Повышалось также содержание гистидина (на 23,6%, $p < 0,05$), β -аланина (на 76,2%, $p < 0,05$), а также глицина (на 31,7%, $p < 0,01$). Снижалась концентрация пролина (на 43,8%, $p < 0,05$), повышенное содержание которого характерно для хрони-

ческих поражений печени. Положительным эффектом введения ВА композиции следует считать также более высокое, чем в контрольной группе (в 1,6 раза, $p < 0,05$), содержание таурина, что приводит к мембраностабилизирующему эффекту [4, 6, 9].

В стриатуме крыс при интоксикации динилом дополнительное внутрижелудочное введение ВА композиции вызывало статистически значимое уменьшение уровня глутамин (на 25,7%, $p < 0,01$), снижался уровень серотонина на 37,6%, $p < 0,01$. При этом уменьшалась также скорость его биодegradации (меньше, чем в контрольной группе, содержание 5-гидроксидолюксусной кислоты (в 2 раза, $p < 0,01$), более высокое соотношение (триптофан+5-гидрокситриптофан)/серотонин (в 1,6 раза, $p < 0,05$)).

Как положительный эффект воздействия ВА композиции при интоксикации динилом, следует рассматривать статистически значимое снижение в среднем мозге содержания основных возбуждающих нейротрансмиттеров – аспаргата (на 9,9%, $p < 0,05$) и глутамата (на 9,7%, $p < 0,01$). При этом выше, чем у группы контроля, был уровень глутамин (в 1,4 раза, $p < 0,05$).

В гипоталамусе при применении ВА композиции на фоне интоксикации динилом отмечалось статистически значимое увеличение содержания фосфотаноламина (на 14,4%, $p < 0,05$), повышение которого может свидетельствовать об активации синтеза фосфолипидов в клетках гипоталамуса. Кроме того, происходила нормализация уровней β -аланина и гидроксипролина, концентрации которых соответствовали контрольной группе.

Изменения биохимических показателей крови у пациентов, работающих в контакте с динилом на фоне применения ВА композиции, представлены в таблице 1. Наблюдаемые изменения активности ферментов в основной группе могут свидетельствовать о влиянии работы в контакте с динилом на состояние печеночной ткани. Сочетание повышения активности АлАТ (в 1,3 раза, $p < 0,05$) и снижение коэффициента Де Ритиса (в 1,3 раза, $p < 0,001$) (что может указывать на непосредственное повреждение печеночных клеток) с более значительным повышением активности ГГТП (в 1,8 раза, $p < 0,001$) (свидетельствующем о вероятном наличии холестаза) при не измененном уровне билирубина в плазме крови может являться признаком стеатоза печени, как специфического проявления влияния ароматических углеводородов, что согласуется с литературными данными [2, 5, 7, 10].

Таблица 1 – Показатели биохимического анализа крови у пациентов, работающих в контакте с динилом при применении ВА композиции, $M \pm \sigma$

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	
		До назначения ВА	После применения ВА
Глюкоза, ммоль/л	4,24±0,483	4,55±0,668*	3,93±0,498 ^{xxx}
Билирубин, мкмоль/л	13,02±6,552	11,75±4,504	12,07±1,748
АсАТ, Ед/л	23,7±5,81	23,9±9,88	23,68±4,514
АлАТ, Ед/л	18,8±6,26	25,0±11,71*	14,75±1,75 ^{xxx}
Коэффициент Де Ритиса	1,33±0,336	1,04±0,3***	1,61±0,245 ^{xxx}
ГГТП, Ед/л	17,6±4,93	31,5±17,16**	30,2±8,94
Общие липиды, г/л	5,39±0,88	7,05±1,78***	5,80±1,823 ^{xx}
ОХ, мкмоль/л	5,23±0,92	5,72±1,13	5,33±0,648 ^{xx}
ЛПВП, мкмоль/л	2,25±0,38	1,95±0,42*	2,32±0,872
ИА, у.е.	1,28±0,31	2,03±0,91**	1,57±0,828
ЛПНП, мкмоль/л	2,50±0,64	3,32±1,12*	2,62±0,568
ТГ, мкмоль/л	0,87±0,29	0,93±0,47	0,92±0,299

Примечание: *, **, *** – различия со значениями в контрольной группе статистически значимы с использованием критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$, $p < 0,001$, соответственно); ^x, ^{xx}, ^{xxx} – различия со значениями до лечения статистически значимы с использованием критерия Уилкоксона ($p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно).

Как видно из таблицы 1, при применении ВА композиции отмечалось статистически значимое снижение активности АлАТ (на -41%, $p < 0,001$) и повышение коэффициента Де Ритиса (на 54,8%, $p < 0,001$), что может свидетельствовать об улучшении функционального состояния печени, а также уменьшении цитолиза гепатоцитов.

У пациентов основной группы статистически значимо более высоким был уровень общих липидов (в 1,3 раза, $p < 0,001$). Несмотря на то, что уровни ОХ статистически значимо не различались, в основной группе отмечено нарушение баланса между основными группами липопротеидов. Так, концентрации холестерина атерогенных ЛПНП была повышена в 1,3 раза ($p < 0,05$), а содержание ЛПВП снижено в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Более высоким был и коэффициент атерогенности (в 1,6 раза, $p < 0,01$).

После назначения ВА композиции отмечалось снижение концентрации общих липидов крови (на 17,7%). Снижалась также концентрация общего холестерина (на 6,8%). Содержание ЛПВП, ЛПНП, ТГ и ИА не отличалось от исходных значений. При этом при распределении пациентов до и после лечения по частоте встречаемости изменений жирового обмена отмечено увеличение числа пациентов с желательным уровнем ОХ, оптимальным и близким к оптимальному уровнем ЛПНП, у всех пациентов после применения ВА композиции значения ТГ находились в диапазоне нормальных значений.

Таким образом, можно отметить, что применение ВА композиции у пациентов, работающих в контакте с динилом, приводит к улучшению функционального состояния печени, а также некоторому улучшению показателей липидного обмена.

При оценке показателей белкового обмена отмечено, что, несмотря на более высокое содержание общего белка в основной группе по сравнению с контрольной, концентрация альбуминов была статистически значимо ниже (41,2±8,28 и 45,2±7,81 г/л, соответственно, $p < 0,05$).

Как следствие, можно отметить статистически значимое снижение коэффициента альбумины/общий белок (0,57±0,121 против 0,64±0,082, $p < 0,05$). Следует отметить также статистически значимое увеличение в 1,4 раза ($p < 0,001$) суммарного содержания аминокислот в основной группе (5772±1584,6), по сравнению с группой контроля (4149±1042,5). Повышенным было содержание как протеиногенных (5116±1407,8 против 3656±962,5, $p < 0,001$), так и непротеиногенных аминокислот (656±206,6 против 493±112,3, $p < 0,001$).

Все вышеизложенное может свидетельствовать о снижении скорости синтеза белка и преобладания процессов его распада. Снижение белок-синтетической функции печени, о чем свидетельствует также снижение концентрации альбуминов, может быть следствием влияния динила на функциональное состояние гепатоцитов. Преобладание катаболизма белка может являться следствием общетоксического, стрессового воздействия ароматических углеводородов и дезинтеграции процессов метаболизма.

В то же время снижение концентрации альбуминов, основных белков-переносчиков большинства ксенобиотиков в организме, усугубляет токсическое действие динила за счет увеличения доли свободной фракции токсина. Об ухудшении транспортной функции альбуминов свидетельствует также статистически значимое ($p < 0,001$) снижение у пациентов основной группы коэффициентов альбумины/ААК (0,14±0,075), альбумины/заряженные АК (0,031±0,017) в сравнении с контрольными значениями (0,19±0,052 и 0,050±0,016, соответственно).

У пациентов, применявших ВА композицию, выявлялось увеличение концентрации альбуминов до $46,8 \pm 7,55$ г/л (на 13,7%, а также снижение суммарного содержания аминокислот до 4033 ± 1260 нмоль/л (на 30,1%), протеиногенных до 3528 ± 1045 (на 27,6%) и производных $505,6 \pm 231,24$ (на 22,9%).

При этом коэффициент альбумины/общий белок увеличивался до $0,66 \pm 0,082$ (на 15,7%), что может свидетельствовать об активизации процессов синтеза белка, в том числе и за счет улучшения белоксинтезирующей функции печени.

Увеличение коэффициентов альбумины/ААК ($0,14 \pm 0,075$ до $0,21 \pm 0,081$, $p < 0,01$), альбумины/заряженные АК ($0,031 \pm 0,017$ до $0,048 \pm 0,012$, $p < 0,001$) свидетельствует об улучшении связывания ксенобиотиков и выведения их из организма. Улучшение метаболизма белка может объясняться введением основных коферментов (главным образом пиридоксина).

В концентрации индивидуальных аминокислот отмечались следующие изменения (таблица 2). Следует отметить, что содержание большинства из определяемых аминокислот в основной группе было статистически значимо выше, чем в контрольной, что может также являться подтверждением преобладания катаболизма белка, что уже отмечалось ранее.

Повышенными по сравнению с контрольной группой были концентрации группы возбуждающих нейротропных аминокислот (аспартага, глутамата, аспарагина, глутамин, $p < 0,001$). Статистически значимо ниже ($p < 0,001$) было соотношение глутамат/глутамин, что может свидетельствовать об активизации альтернативного пути выведения продуктов метаболизма аминокислот. Коэффициент возбуждающие/тормозные АК составил

Таблица 2 – Концентрация ряда аминокислот и их производных в плазме крови при назначении ВА композиции, М \pm σ

Показатель	До назначения ВА	После применения ВА	Контрольная группа
	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л
Асп	107,7 \pm 37,64***	35,2 \pm 15,2*** ^{xxx}	74,56 \pm 17,9
Глу	892,2 \pm 320***	593,7 \pm 152,8 ^{xxx}	611,75 \pm 157
Асн	85,1 \pm 25,69***	67,7 \pm 19,7 ^{xxx}	65,40 \pm 14,961
Глн	212,7 \pm 88,9***	83,2 \pm 43,48 ^{xxx}	105,4 \pm 78,317
Глу/Глн	5,18 \pm 4,76***	8,64 \pm 3,54 ^{xxx}	7,77 \pm 3,515
Вал	555,2 \pm 183,94***	477,8 \pm 155,44 ^x	399,3 \pm 138,26
Иле	136,5 \pm 36,16***	89,1 \pm 20,98 ^{xxx}	99,1 \pm 20,21
Лей	272,1 \pm 85,73***	217,3 \pm 65,45 ^{xx}	194,9 \pm 68,89
? АРУЦ	963,9 \pm 296,25***	784,3 \pm 235,99 ^{xx}	693,4 \pm 219,34
Фен	151,5 \pm 53,59***	126,7 \pm 59,15 ^x	110,5 \pm 40,56
Тир	127,1 \pm 39,94***	115,7 \pm 46,92	98,8 \pm 48,2
? ААК	278,7 \pm 88,9***	242,4 \pm 105,24 ^x	209,3 \pm 86,95
АРУЦ/ААК	3,49 \pm 0,351	3,46 \pm 0,62	3,38 \pm 0,301
ЦК	0,74 \pm 0,48	0,61 \pm 0,28**	0,8 \pm 0,3
Тау	194,7 \pm 59,71	123,6 \pm 46*** ^{xxx}	204,8 \pm 55,45
Мет	40,4 \pm 12,17*	44,5 \pm 15,36**	34,1 \pm 11,88
Цтн	26 \pm 17,05***	2,7 \pm 1,12*** ^{xxx}	15,2 \pm 9,23
Цис	20,6 \pm 6,74***	10,1 \pm 3,54*** ^{xxx}	34 \pm 11,3
? ССАК	282,4 \pm 77,22	181,5 \pm 63,05*** ^{xxx}	288,9 \pm 74,3
Цтр	74,9 \pm 24,01	55,5 \pm 11,7 ^{xxx}	67,6 \pm 23,4
Арг	168,4 \pm 59,54*	99,1 \pm 23,89*** ^{xxx}	132,7 \pm 48,37
Орн	211,6 \pm 114,46***	166 \pm 125,79*	67 \pm 29,04
(Арг-Цтр)/Орн	0,6 \pm 0,45**	0,76 \pm 0,8*	1,23 \pm 0,948
Сер	309,1 \pm 84,21**	189,9 \pm 182,26*** ^{xxx}	255 \pm 71,51
Тре	260,4 \pm 80,87***	137,9 \pm 132,36*** ^{xxx}	197,8 \pm 62,63
ЭА	22 \pm 9,43	7,1 \pm 6,5*** ^{xxx}	23,6 \pm 10,44
ФЭА	0,65 \pm 0,392**	2,29 \pm 1,987*** ^{xxx}	1,15 \pm 1,004

Примечание: *, **, *** – различия со значениями в контрольной группе статистически значимы с использованием критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно); ^x, ^{xx}, ^{xxx} – различия со значениями до лечения статистически значимы с использованием критерия Уилкоксона ($p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно).

$2,34 \pm 0,519$, в то время как в контрольной – $1,62 \pm 0,345$ ($p < 0,001$).

При применении ВА композиции содержание основных возбуждающих аминокислот снижалось, при этом концентрации их не отличались от контрольных значений. Отмечалось увеличение соотношения глутамат/глутамин, а также снижение коэффициента возбуждающие/тормозные аминокислоты (до $2,14 \pm 0,413$, $p < 0,01$), что может свидетельствовать о нормализации процессов возбуждения, вероятно, как следствие воздействия глицина.

При воздействии динила выше в сравнении с контрольной группой были концентрации основных АРУЦ (валина, изолейцина, лейцина, Σ АРУЦ, $p < 0,001$). Та же картина отмечена и для ААК, концентрации которых в основной группе были статистически значимо повышенными ($p < 0,001$).

При использовании ВА композиции концентрация основных АРУЦ снижалась на 18,6% ($p < 0,001$) и не отличалась (за исключением валина) от контрольных значений. Снижалась также концентрация ААК на 13% ($p < 0,05$). Соотношение АРУЦ/ААК статистически значимо не изменялось.

Суммарное содержание серосодержащих аминокислот в основной группе не отличалось от контрольных цифр. В то же время, статистически значимо выше, чем в контрольной группе, было содержание метионина и цистатионина, а концентрация цистеина была снижена. При использовании ВА композиции происходило статистически значимое снижение суммарной концентрации серосодержащих аминокислот на 35,7%, $p < 0,001$. При этом концентрации метионина и цистеата статистически значимо не изменялись, уменьшалось содержание цистеина и цистатионина, что свидетельствует об улучшении процессов реметилирования за счет активизации ключевых реакций метаболизма, кофакторами которых являются пиридоксин, цианкобаламин и фолиевая кислота.

Концентрации основных метаболитов цикла мочевины аргинина и орнитина в основной группе были статистически значимо выше, что может свидетельствовать о снижении функции печени по выведению продуктов азотистого метаболизма. В то же время при применении ВА композиции происходила нормализация их содержания.

Следует отметить также изменения в метаболизме основных гидроксиаминокислот. Так, при повышенном уротающем с динилом в сравнении с контрольной группой содержании серина и треонина, концентрация этаноламина статистически значимо не изменялась, в то время как содержание фосфоэтанолamina было статистически значимо меньшим. Приведенные данные могут указывать на снижение активности декарбоксилирования серина и, как следствие, снижение синтеза компонентов клеточных мембран. После применения ВА композиции происходило снижение концентрации серина, треонина и этаноламина как по сравнению с исходными значениями, так и с контрольной группой, при этом содержание фосфоэтанолamina повышалось, что может свидетельствовать об оптимизации процессов синтеза компонентов клеточных мембран.

Статистически значимо повышалось также суммарное содержание аминокислот предшественников глутатиона (глутамат, цистеин, глицин): в основной группе – $1279,38 \pm 394,419$ нмоль/л, в контрольной – $989,30 \pm 260,679$ нмоль/л, что может косвенно, в совокупности с повышением активности ГГТП, свидетельствовать о снижении его содержания за счет угнетения синтеза и повышенного потребления для выведения метаболитов дифенила

[1]. На фоне использования ВА композиции суммарное содержание данных аминокислот статистически значимо снижалось на 33,7% (до $848,2 \pm 199,82$, $p < 0,001$), что может быть обусловлено активизацией его синтеза, и что в конечном итоге, приводит к снижению токсического влияния ксенобиотиков, прежде всего динила.

Заключение

- Использование витаминно-аминокислотной композиции в эксперименте вызывает улучшение функционального состояния и антиоксидантного потенциала печени, активацию синтеза компонентов клеточных мембран кардиомиоцитов, при этом в стриатуме изменяется обмен серотонина, в среднем мозге снижается содержание основных возбуждающих аминокислот, нормализуется обмен катехоламинов, в гипоталамусе стабилизируется обмен серотонина, а также усиливается синтез фосфоэтаноламина.

- Работающие в контакте с динилом имеют ряд нарушений липидного спектра крови. Результаты исследования биохимического анализа крови свидетельствуют о поражении гепатоцитов, вероятно, носящем функциональный характер и зависящем от стажа работы. Изменения аминокислотно-белкового обмена характеризуются снижением синтеза и активизацией распада белка, и, прежде всего, мышечной ткани, ухудшением синтеза компонентов клеточных мембран, а также нарушением соотношения возбуждающие/тормозные аминокислоты, активизацией глюконеогенеза, нарушением функционального состояния гепатоцитов. Кроме того, имеются признаки нарушения метаболизма оксида азота и снижения антиоксидантного потенциала, что также создает предпосылки для возникновения патологии сердечно-сосудистой системы.

- Применение ВА композиции, состоящей из пиридоксина, цианкобаламина, фолиевой кислоты и глицина приводит к улучшению функционального состояния пе-

чени, некоторым улучшениям показателей липидного обмена, наиболее выраженное влияние оказывает на нормализацию процессов обмена аминокислот в организме работающих в контакте с динилом.

Литература

1. Люк, Э. Консерванты в пищевой промышленности: свойства и применение / Э. Люк, М. Ягер. – СПб.: ГИОРД, 1998. – 255 с.
2. Api, A.M. Evaluation of the dermal subchronic toxicity of diphenyl ether in the rat / A.M.Api, R.A.Ford // *FoodChem Toxicol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 259-64
3. Aromatic and branched-chain amino acids levels in alcoholics / T. Saito [et al.] // *Alcohol. Alcohol. Suppl.* – 1994. – Vol. 29, N 1. – P. 133-135.
4. Aзуома, I. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their precursors / I. Aзуома, B. Halliwell, B.M. Haey // *Biochem. J.* – 1988. – Vol. 256, N 1. – P. 251-255.
5. Birch, M.D. Toxicity studies on diphenyl oxide / M.D. Birch // St Louis MO, USA: Younger Laboratories, Inc, 1977; unpublished report (available from the National Technical Information Service, Springfield VA, USA; order no NTIS/OTS0518143)
6. Calcium-associated cytoprotective effect of taurine on the calcium and oxygen paradoxes in isolated rat hepatocytes / T. Nakashima [et al.] // *Liver* – 1990. – Vol. 10. – P. 167-172.
7. Carlson, G.P. Induction of xenobiotic metabolism in rats by short-term administration of brominated diphenyl ethers / G.P.Carlson // *Toxicol Lett.* – 1980. – Vol. 5. – P. 19-25
8. Dominicus, D.A. Effect of alcohol on blood levels of branched-chain alpha-keto acids in male Wistar rats / D.A. Dominicus, H. Todoriki, M. Arrizumi // *Alcohol. Alcohol.* – 1991. – Vol. 26, N 5-6. – P. 597-603.
9. Pasantes-Morales, H. Taurine protection of lymphoblastoid cells from iron — iron-ascorbate induced damage / Pasantes-Morales H., Wright C.E., Gaul G.E. // *Biochem. Pharmacol.* – 1985. – Vol. 34, N.12. – P. 2205-2207.
10. Study on the injury of liver induced by terephthalic acid ethylene glycol and/or dowertherm A in rats / H. Yao [et al.] // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2002. – Vol. 31, № 1. – P. 12-14.

Поступила 28.05.2010