

УДК 612.357.15:612.343

## К ВОПРОСУ О РОЛИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЯХ С СЕКРЕЦИЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.А. Можейко, к.м.н., доцент

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В обзоре кратко проанализированы и обобщены данные литературы о взаимосвязях между желчными кислотами и секрецией поджелудочной железы.*

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, желчные кислоты, энтерогапатическая циркуляция, ахолия, панкреатическая секреция.

*The literature data on the interactions between bile acids and pancreatic secretion have been shortly analyzed and summarized in the review.*

**Key words:** pancreas, bile acids, enterohepatic circulation, acholia, pancreatic secretion.

За полтора века, прошедшие с тех пор, как Шванн положил начало экспериментальному изучению внешнесекреторной функции печени, проделана огромная работа по выяснению значения желчи в жизнедеятельности организма. Этому посвящены многие литературные обзоры и монографии [1, 2, 13, 16]. При знакомстве с ними нельзя не заметить, что основные усилия исследователей были направлены на разработку общих вопросов желчеобразования и желчевыделения, физико-химических свойств желчи, роли в обменных процессах, и значительно меньше места уделялось вопросам участия ее в механизмах регуляции деятельности различных органов. В представленном обзоре акцентируется внимание на взаимоотношениях желчевыделительной функции печени и внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Анатомическая обобщенность, иннервационный и гормональный механизмы регуляции гепатодуоденальной системы обуславливают тесную функциональную взаимосвязь двух самых больших пищеварительных желез. Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют, что патология одной из них влечет за собой нарушение деятельности другой. Большинство ученых сходятся во мнении, что на сегодняшний день холестаза является основным этиологическим фактом острого панкреатита и одной из причин развития хронического панкреатита [4, 14].

### Взаимосвязи между желчными кислотами и секрецией поджелудочной железы

К настоящему времени сведения об основном продукте экзокринной секреции – желчи – значительно дополнились и расширились. Как известно, самой значимой субстанцией в ней являются соли желчных кислот, составляющие около половины сухого остатка [16]. Особое внимание обращается на следующие аспекты их значения и взаимосвязи с панкреатической секрецией.

I. Прежде всего, это классическое представление о значении желчных кислот в механизмах переваривания и всасывания жиров. Соли желчных кислот обладают мощным эмульгирующим действием на жиры, благодаря наличию в их составе как гидрофильных, так и гидрофобных групп, в результате чего крупные капли жира становятся неустойчивыми и распадаются на более мелкие, подвергаясь гидролизу панкреатической липазой. В настоящее время выяснено, что участие желчных кислот в процессах пищеварения не ограничивается эмульгированием жиров и активацией липолитических ферментов. Важную роль выполняют желчные кислоты в сольubilизации продуктов гидролиза липидов в мицеллярную форму, облегчая их усвоение клеточной мембраной кишечника, механизмы которого интенсивно изучаются [19,

29, 36]. Желчные кислоты влияют на рост кишечной микрофлоры, подавляют липолитическую активность патогенных микроорганизмов [17], оказывают влияние на кишечную моторику и секрецию гастроинтестинальных гормонов [20].

II. Действие желчных кислот на панкреатические ферменты. Долгое время считалось, что желчные кислоты являются активаторами липазы. Однако, как установлено при использовании чистых препаратов панкреатической липазы, желчные кислоты скорее ингибируют этот фермент [35]. Торможение активности начиналось уже при низких концентрациях и становилось полным при максимальных. Предполагается, что желчные кислоты, присутствующие в кишечном содержимом у всех позвоночных, не подавляют активности липазы в связи с наличием колипазы – фактора, способного реактивировать липазу [21, 35]. В конечном счете желчные кислоты стабилизируют липазу и предохраняют ее от инактивации на поверхности субстрата. Желчные кислоты оказывают также специфическое активирующее действие на другой панкреатический фермент – холестеринэстеразу, образуя с ней комплексное соединение [30]. Как показали исследования, присутствие желчных кислот необходимо для действия еще одного панкреатического фермента – фосфолипазы  $A_2$  [21], которая выделяется как профермент, а затем активируется в кишечнике трипсином. Фосфолипаза  $A_2$  является биологическим катализатором специфического гидролиза эфиров с длинноцепочечными жирными кислотами. Были предприняты попытки изучить влияние желчных кислот и на другие ферменты пищеварительного тракта. В опытах *in vitro* Я.В. Ганиткевич и др. наблюдали активацию амилазы, трипсина [2].

III. Участие в обеспечении гомеостаза. Одно из замечательных свойств метаболизма желчных солей, которое важно для выполнения их физиологических функций, это свойство претерпевать энтерогапатическую циркуляцию. Предшественник желчных солей – холестерин, содержащий хорошо известный стероидный скелет, поступает с пищей или синтезируется в печени в результате метаболизма жира и затем конвертируется в холевую или хенодезоксихолевую кислоту. Эти кислоты комбинируются в основном с глицерином или таурином, образуя глико- и тауровязанные желчные кислоты, а их соли секретируются в желчь. Печеночные клетки образуют около 0,5 г желчных солей ежедневно. В дальнейшем большая часть желчных солей реабсорбируется путем активного транспорта через слизистую оболочку подвздошной кишки. Они поступают через портальную кровь в печень, абсорбируются синусоидными капиллярами и ресекретируются гепатоцитами в желчь. Так осуществляется энте-

рогепатическая циркуляция желчных солей, которая в сутки составляет 6-10 циклов, что в норме полностью обеспечивает реализацию физиологических процессов с их участием [39]. Печень осуществляет резорбцию желчных кислот из крови воротной вены до определенного уровня и тем самым поддерживает постоянную концентрацию их в крови, обеспечивает сохранение качественного состава во внутренней среде организма, т.е. гомеостаз. Сбалансированное содержание компонентов желчи в пищеварительном тракте и крови в процессе их энтерогепатической циркуляции является необходимым условием для поддержания нейрогуморальных механизмов регуляции, обеспечивающих моторные, секреторные и обменные функции пищеварительного тракта [2, 8].

#### Влияние ахолии и холестаза на панкреатическую секрецию

Потеря желчи организмом или нарушение ее оттока, возникшие в результате различных причин, с течением времени вызывают изменение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что может привести к различным осложнениям.

Биохимически установлено, что в первые дни ахолии наблюдается прогрессирующее снижение содержания желчных кислот в желчи [20, 25]. Вместе с тем происходят качественные изменения, которые в первую очередь являются следствием выпадения кишечного звена метаболизма желчных кислот. Именно отсутствие этого звена приводит к исчезновению из желчи вторичных кислот и, прежде всего, дезоксихолевой кислоты. Нарушение обеспеченности организма желчью неизбежно сказывается на обменных процессах в органах, в том числе в поджелудочной железе [9, 12, 15].

Тщательный анализ литературных сведений о том, как реагирует поджелудочная железа на нарушение обеспеченности организма желчью показал, что мнения исследователей неоднозначны. Так, У.З. Кадыровым в экспериментах на собаках с хронической потерей желчи установлено увеличение количества панкреатического сока и изменение его ферментного состава [6]. В аналогичных работах на крысах Т. Corring и др. [37] подтверждают только последнее обстоятельство, а F. De. Waele и др. [42] вообще отрицают наличие существенных изменений количества и качества поджелудочного сока. Также противоречивы результаты и в опытах с возвращением физиологического уровня желчи путем интрадуоденального введения ее животным после предварительного наружного отведения и восстановления энтерогепатического цикла [27, 33, 41].

Сравнительно недавно вошла в арсенал исследователей модель нарушения кругооборота желчи у интактных животных путем использования специальных ионообменных смол, так называемых секвестрантов желчных кислот. Относящийся к этой группе веществ холестирамин при введении с пищей совершенно безвреден для организма, не расщепляется и не всасывается в желудочно-кишечном тракте, но обладает способностью связывать в кишечнике желчные кислоты и вместе с ними выводиться с экскрементами. В ответ синтез желчных кислот в печени увеличивается более чем в 3 раза. Однако это усиление, так же, как и при отведении желчи наружу, не компенсирует потери желчных кислот организмом. В хронических опытах на крысах установлено, что кормление животных пищей, содержащей холестирамин, увеличивало как объем панкреатического сока, так и активность ферментов – трипсина и липаз – в одинаковой сте-

пени. При этом выявлено также увеличение содержания ДНК, общего белка и веса поджелудочной железы. Аналогичные результаты авторы получили у крыс и при хронической потере желчи [22].

Задержка оттока желчи в результате перевязки желчного протока приводит к повышению концентрации холатов в крови. Биохимические исследования свидетельствуют, что у крыс уже через 30 минут уровень холевой кислоты в крови увеличивается в 8 раз [3], а к концу первых суток в 15 раз [25]. Содержание холатов в тканях, как и в плазме, прогрессивно нарастает и достигает максимального уровня на 14<sup>й</sup> день. В тонком же кишечнике их количество в течение 8 часов уменьшается на 92%. По данным Л.С. Кизюкевича, через 24 часа от начала моделирования подпеченочного холестаза концентрация билирубина в сыворотке крови опытных крыс увеличивается в 15 раз, а через 42 часа – в 21 раз. К десятому дню холестаза концентрация билирубина повышалась в 8 раз, а у тех животных, которые выжили к 30<sup>му</sup> дню – в 7 раз [8]. Аналогичная тенденция наблюдается и у собак [6].

В последние годы появились и клинические наблюдения, в основном в зарубежных клиниках, демонстрирующие корреляционную взаимосвязь между уровнем желчных кислот в сыворотке крови и холестазом [34, 40]. Я.В. Ганиткевич отмечает, что задержку желчи в организме нельзя рассматривать, как простой переход составных частей желчи из желчевыводящих путей в кровь. При задержке желчи происходят сложные изменения метаболизма желчных кислот и их кругооборота [2]. В начальный период значительную роль играет реабсорбция желчных кислот из кишечника, а затем уже переход желчных кислот из желчи в лимфатическую систему печени и кровеносные капилляры, изменение активности ферментных систем, участвующих в метаболизме желчных кислот.

Согласно литературным сведениям, желчь и ее компоненты в различных случаях действуют на деятельность поджелудочной железы совершенно противоположно. Так, К.Ж. Wormsley [43], М.М. Forell и соавт. [31] утверждают, что интрадуоденальное введение желчи и желчных солей в дозах, превышающих физиологическую концентрацию, стимулирует панкреатическую секрецию у человека и крыс, в то же время I.R. Malagelada и соавт. [32] получили, что желчные соли в высокой концентрации уменьшают выход панкреатических ферментов. При введении желчи в более физиологических дозах также отмечается, что экзокринная секреция поджелудочной железы либо увеличивалась [24], либо угнеталась [41]. В условиях экспериментального холестаза у собак на протяжении 3-5 недель У.З. Кадыров [6] установил усиление панкреатической секреции, однако при этом соотношение ферментов было различным – липолитическая активность повышалась, а амилолитическая – снижалась. Несколько усиливалась также протеолитическая активность сока. Общее выделение этих 3<sup>х</sup> ферментов в единицу времени было больше, чем до операции. В аналогичных опытах на крысах как при 3- и 4-дневной перевязке желчного протока, так и при пролонгированном холестазе наблюдалось увеличение массы поджелудочной железы, а также содержания в ней белка, ДНК, амилазы, трипсиногена [27, 29]. I. Fudjio и соавт. [36] не обнаружили разницы базальной секреции поджелудочной железы у контрольных и перенесших перевязку общего желчного протока животных. Возможно, противоречивость результатов приведенных исследований объясняется не идентичными методами изучения панкреатической сек-

реции, неадекватными дозами, видовыми особенностями животных и другими причинами.

Результаты наших исследований, проведенных на крысах в острых и хронических опытах при полной потере желчи через фистулу желчного протока, а также задержке ее путем перевязки общего желчного протока показали, что оптимальное выделение ферментов поджелудочной железы возможно только при адекватном функционировании желчевыделительного аппарата печени. Комплекс морфофункциональных изменений, развивающийся при изменении кишечнопеченочной циркуляции желчи как в условиях ахолии, так и холестаза, нарушает процессы секретобразования и секретовыделения в поджелудочной железе [11].

Клинические наблюдения над пациентами с заболеваниями гепатобилиарной системы, сопровождающиеся механической желтухой любого генеза, подтверждают наши результаты [4, 14]. Даже после разрешения холестаза, в результате хирургического вмешательства, например, холецистэктомии пациенты, как отмечают В.А. Петухов, П.Ю. Туркин [14] должны находиться под наблюдением врача, хотя до сих пор в хирургических кругах нередко мнение о том, что они не нуждаются в какой-либо дальнейшей медикаментозной "вспомогательной" коррекции. Авторы считают, что любая операция, выполненная по поводу желчнокаменной болезни или ее последствий, связана с развитием в дальнейшем сложных патофизиологических процессов, приводящих к нарушению переваривания и всасывания пищи или, согласно современной международной классификации, – малассимиляции. Ее основу составляет дефицит панкреатических ферментов (первичный, связанный с недостатком выработки, и вторичный, обусловленный их инактивацией).

На механизм выявленных нарушений существуют различные взгляды. Принято считать, что в норме желчь и желчные кислоты оказывают регулирующее влияние на экзокринную часть поджелудочной железы через гормональный (освобождение секретина, холецистокинина) и нейрорефлекторный (включение вагосигальных или дуоденопанкреатических рефлексов) механизмы. На основании опытов с атропином и дигидроэрготамином У.З. Кадыров [6] считает, что при желчеиссечении ведущая роль принадлежит сдвигам в механизмах нервной регуляции поджелудочной железы. G. Green, E.S. Nasset [28] связывают их с изменением кишечной фазы секреции панкреатических ферментов. Авторы утверждают, что при лигировании желчного протока уменьшается трипсиновая, хемотрипсиновая и общая протеолитическая активность кишечника, и рассматривают увеличение панкреатической секреции как адаптацию к уменьшенной интестинальной протеолитической активности. Так как желчь способствует стабилизации этих и других ферментов в просвете кишечника, активируя их, была предложена концепция регуляции панкреатической секреции на основе механизма отрицательной обратной связи. Она получила развитие в последующих работах J.L. Staub, H. Sarles [41]. S.J. Brand, R.G. Morgan [22] пришли к такому же заключению, применяя в своих опытах холестирамин и соевый ингибитор трипсина. Механизм отрицательной обратной связи основательно аргументирован в обзорной работе Г.Ф. Коротько, С.Э. Восканяна. Ведущее значение в нем отводится опосредованному влиянию на панкреатическую секрецию через рилизинг эндогенных регуляторных пептидов, в первую очередь холецистокинина и секретина [10].

В последние годы все больше внимания обращается на сдвиги структурно-метаболического гомеостаза органов, возникающие при изменении концентрации желчных кислот, циркулирующих в крови и содержащихся в лимфе и тканях как при перевязке желчного протока, так и при ахолии. Учитывая, что нарушение энтерогепатической циркуляции желчи вызывает комплекс изменений не только в поджелудочной железе, но и других органах и системах организма, правомерно предположить, что дефицит желчных кислот, как основных наиболее специфичных компонентов желчи, участвующих в транспорте веществ через клеточные мембраны и активации ферментных систем клеточных элементов, является одним из ведущих факторов патогенеза выявленных нарушений [7, 18].

### Литература

1. Ганиткевич, Я.В. Клеточные и молекулярные механизмы физиологического действия желчных кислот / Я.В. Ганиткевич // Успехи физиол. наук. – 1984. – Т. 15, №4. С. 46-67.
2. Ганиткевич, Я.В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма / Я.В. Ганиткевич // Киев: Наукова думка, 1980. – 178 с.
3. Громашевская, Л.Л. Вміст вільних і зв'язаних жовчних кислот у сироватці крові щурів / Л.Л. Громашевская, В.С. Неборачко // Укр. Біохім. журн. – 1969. – Т. 41, №5. – С. 561-567.
4. Дудник, Л.Б. Интенсификация перекисного окисления липидов сыворотки крови как биохимический признак сопутствующего панкреатита при осложненных формах желчнокаменной болезни / Л.Б. Дудник // Вопр. мед. химии. – 1998. – Т. 44, №6. – С. 571-575.
5. Зиматкин, С.М. Структурно-метаболические изменения гистаминергических нейронов гипоталамуса крысы при потере желчи / С.М. Зиматкин, О.В. Барабан, С.В. Емельянич // Морфология. – 2007. – Т. 132, №6. – С. 22-25.
6. Кадыров, У.З. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы при экспериментальных нарушениях желчевыделения / У.З. Кадыров // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1970. – Т. 14, №2. – С. 60-64.
7. Кизюкевич, Л.С. Современные представления о патогенезе почечных нарушений в условиях холестаза / Л.С. Кизюкевич // Медицинские новости. – 2004. – №10. – С. 3-9.
8. Кизюкевич, Л.С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазе / Л.С. Кизюкевич. – Гродно: ГрГМУ, 2005. – 239 с.
9. Кирилук, Н.А. Некоторые гуморальные изменения при заболеваниях желчевыводящих путей в сочетании с гастритами / Н.А. Кирилук, Н.И. Лобода, Д.Г. Лукьянчук // Врачебное дело. – 1977. – №3. – С. 27-30.
10. Коротько, Г.Ф. Регуляция и саморегуляция секреции поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько, С.Э. Восканян // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32, №4. – С. 36-59.
11. Можейко, Л.А. Сравнительный морфофункциональный анализ деятельности экзокринного аппарата поджелудочной железы при различных моделях нарушения желчевыделения / Л.А. Можейко // Теория и практика медицины: сб. науч. тр. – Минск, 2002. – С. 286-289.
12. Можейко, Л.А. Особенности периинсулярных и телеинсулярных ацинусов поджелудочной железы в условиях ахолии / Л.А. Можейко // Журнал ГрГМУ. – 2006. – №3. – С. 37-39.
13. Молостова, Л.В. Физиологические функции желчных кислот в организме / Л.В. Молостова // Биологические науки. – 1987. – №5. – С. 5-20.
14. Петухов, В.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения / В.А. Петухов, П.Ю. Туркин // Рус. мед. ж. – 2002. – Т. 10, №4. – С. 167-171.
15. Рафес, Ю.И. Билиарная недостаточность / Ю.И. Рафес, И.И. Шелекетина // Врачебное дело. – 1972. – №4. – С. 76-78.

16. Саратиков, А.С. Желчеобразование и желчегонные средства / А.С. Саратиков, Н.П. Скакун. – Томск: Изд-во ун-та, 1991. – 260 с.
17. Северина, Л.О. Влияние желчных кислот и их солей на липолитическую активность микроорганизмов / Л.О. Северина, Н.А. Башкатова // Биол. науки. – 1975. – №9. – С. 91-99.
18. Структурно-метаболические последствия холестаза для взрослого и развивающегося организма / С.М. Зиматкин [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2008. – №4. – С. 7-9.
19. Bile acid – induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter / E. Neirmark [et al]// *Hepatology*. – 2004. – № 40. – P. 49-56.
20. Borgstom B. Bile salts – their physiological function in the gastrointestinal tract/ B. Borgstom// *Acta Med. Scand.* – 1974. – Vol. 196. – P. 1-10.
21. Borgstom B. Pancreatic lipase and co-lipase. Interactions and effects of bile salts an other detergents/ B. Borgstom, C. Erlanson/ *Europ. Journ. Biochem.* – 1973. – Vol. 37. – P. 60-68.
22. Brand S. J. Stimulation of pancreatic secretion and growth in the rat after feeding cholestyramine / S. J. Brand, R. G. Morgan // *Gastroenterol.* – 1982. – Vol. 83, № 4. – P. 851-859.
23. Chiang J.Y. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms / J.Y. Chiang// *J. Hepatol.* – 2004. – № 40. – P. 539-551.
24. Duan R. D. Effect of bile salt on amylase release from rat pancreatic acini / R. D.Duan, C. Erlanson-Albertsson// *Scand. J. Gastroenterol.* - 1985. – Vol. 20, №10. – P. 1239-1245.
25. Friedman M. Bile acid content of rat plasma/ M. Friedman, S. Byers, F. Michaelis// *Amer. J. Physiol.* – 1951. – Vol. 164, № 5. – P. 786-788.
26. FXR regulates organic solute transporters alpha and beta in the adrenal gland, kidney and intestine / H. Lee [et al]// *J. Lipid Res.* – 2006. – № 47. – P. 201-214.
27. Green, G. Effect of bile duct obstruction on pancreatic enzyme secretion and intestinal proteolytic enzyme activity in the rat/ G. Green, E.S. Nasset// *Dig. Dis.* – 1977. – Vol.22. – P.437-444.
28. Green. G. Importance of bile in regulation of intraluminal proteolytic enzyme activities in the rat / G. Green, E. S.Nasset // *Gastroenterology.* – 1980. – № 79. – P. 695-702.
29. Homberg, J.T. Influence of bile duct occlusion on the exocrine pancreas in rats / J. T. Homberg, I. Ihse // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1985. – Vol. 20, № 9. – P. 1065-1072.
30. Hyun J. Pancreatic juice cholesterol esterase. Studies on molecular weight and bile salt induced polymerization/ J. Hyun, C.R. Treadwell, O.V. Vahouny// *Arch. Biochem. Biophys.* – 1972. – Vol. 153. – P. 233-235.
31. Interactions of bile acid and digestive products on the release of cholecystokinin pancreozymin in man/ I. R. Malagelada [et al]// *J. Clin. Invest.* – 1972. – № 51. – P. 177-178.
32. Konturek, S. J. Effect of diversion and replacement of bile on pancreatic secretion/S.J. Konturek, P. Thor// *Dig. Dis.* – 1973. – Vol.18, №11. – P.971-977.
33. Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / F. Lammert, HU Marschall, S. Matern // *Curr Treat Options Gastroenterol.* – 2003. – № 6. – P. 123-132.
34. On porcine pancreatic co-lipase. Large small purification and some properties/ M. F. Maylie [et al]// *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1973. – Vol. 52, № 1. – P. 291-297.
35. Pancreatic hypersecretion in dogs with obstructive jaundice/ I. Fujio [et al] // *Jap. J. Pharmacol.* – 1986. – Vol.40, №4.- P. 533-539.
36. Removal and addition of bile in the intestine and pancreatic colipase activity in the pig: effect of a high-lipid diet / T.Corrington [et al]// *Ann. Nutr. and Metab.* – 1982. – Vol.26, №2. – P.77-82.
37. Roger C. Biochemistry of bile secretion / C. Roger // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 244, № 2. – P. 249-261.
38. Shneider R. L. Regulation on intestinal bile acid transport in health and disease / R. L. Shneider // *Bile Acids: Biological Actions and Clinical Relevance: proceedings of the Falk Symposium 155 held in Freiburg, Germany, October 6-7 2006 / Springer; ed.: D. Keppler [et al]. – Heidelberg, 2007. – P. 85-91.*
39. Sjovall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy/ J. Sjovall, H. Reys// *Ann. Med.* – 2000. – № 32. – P. 94-106.
40. Staub, J. L. Inhibition of rat basal pancreatic secretion by intraduodenal bile / J. L. Staub, H. Sarles // *Dig. Dis. Sci.* – 1979. – Vol.24. – P. 602-608.
41. The influence of bile and pure bile salts on pancreatic secretion in man / M. M. Forell [et al]// *J. Gastroenterol.* – 1971. – № 6. – P. 262-266.
42. Waele, F. De. Effect of bile on pancreatic enzyme regulation in the rat/ F.De.Waele, W.Rabiot, R.Kiekens// *Eur. Surg.Res.* – 1983. – Vol.15, Suppl. №1. – P.73-74.
43. Wormsley, K. G. Stimulation of pancreatic secretion by intraduodenal infusion of bile salts / K. J. Wormsley // *Lancet.* – 1970. – №2. – P. 586-588.

Поступила 09.02.10