

ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ



УДК 616.55-002-089:616.94

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА СИСТЕМИ МОНООКСИГЕНАЗИ НА ЕТАПАХ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПРИВОДУ АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ

I. A. Криворучко, В. І. Жуков, М. С. Повеличенко, С. А. Андреєщев
Харківський національний медичний університет МОЗ України

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INDICES OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND OF A MONOOXYGENASE SYSTEM ON THE STAGES OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS, SUFFERING ABDOMINAL SEPSIS

I. A. Kryvoruchko, V. I. Zhukov, M. S. Povelichenko, S. A. Andreyeshchev

Однією з найбільш складних проблем хірургії є лікування гнійно—запальних захворювань органів черевної порожнини та їх ускладнень. В останні роки значно збільшилася кількість хворих, у яких виявляють інфіковані форми панкреонекрозу, перфорацією органів травного каналу, травматичне ушкодження органів черевної порожнини, поширений перитоніт різної етіології тощо. Летальність за таких станів немає тенденції до зниження і становить, за даними авторів, від 15 до 80% [1, 2]. Сепсис — це патологічний процес, в основі якого лежить реакція організму у вигляді генералізованого (системного) запалення на інфекцію різної природи (бактеріальну, вірусну, грибкову), а клінічною інтерпретацією такого погляду на патогенез сепсису виявилися критерії діагностики та класифікація, запропоновані на погоджувальній конференції Американського коледжу пульмонологів і Товариства фахівців з критичної медицини АССР/SCCM [3].

Тяжкість стану хворих при АС на етапах хірургічного втручання багато в чому залежить від ступеня ЕІ, що зумовлює декомпенсацію життєво важливих систем організму з по-

Реферат

Досліджені деякі показники ендogenous інтоксикації (ЕІ) та активності монооксигенази лімфоцитів в крові хворих при абдомінальному сепсисі (АС), визначена їх прогностична значущість. У 28 хворих виявлені ознаки АС, у 14 — тяжкого сепсису, в 11 — септичного шоку. З приводу перитонеального АС оперовані 37 хворих, панкреатогенного — 15. Релапаротомія "на вимогу" виконана у 12, "за програмою" — у 15 хворих. Летальність у строки до 30 діб при АС становила 10,7%, тяжкому — 28,6%, септичному шоку — 63,6%. При виникненні АС у ранні строки виявляють підвищення метаболічної активності системи монооксигенази та її значне пригнічення — за край тяжкого стану хворих при рефрактерному шоку. Встановлені обернені кореляційні зв'язки показників ЕІ в крові та активності системи монооксигенази в лімфоцитах у хворих, які померли.

Ключові слова: абдомінальний сепсис; множинна дисфункція органів; ендogenous інтоксикація; система монооксигенази.

Abstract

Some indices of endogenous intoxication and lymphocytic monoxygenase activity in the blood of patients, suffering abdominal sepsis (AS), were investigated, their prognostic significance was determined. In 28 patients the signs of AS were revealed, in 14 of a severe sepsis, in 11 — of a septic shock. For peritoneal AS there were operated 37 patients, and for a pancreatogenic one — 15. Relaparotomy "on demand" was performed in 12, and "the programmed" one — in 15 patients. A 30—days lethality in AS was 10.7%, in severe shock — 28.6%, and in a septic one — 63.6%. While AS occurrence a rising of metabolic activity of the monoxygenase system were registered in certain terms, and significant inhibition of this index — while severe state of the patients in a refractory shock occurrence. A safety correlational connections of indices in the blood and the lymphocytic monoxygenase system activity were determined in patients, who died.

Key words: abdominal sepsis; multiple organs dysfunction; endogenous intoxication; system of monoxygenase.

дальшим формуванням множинної дисфункції органів (MODS). ЕІ є однією з провідних ланок патогенезу системних ускладнень у хворих. Однією з систем організму, що зазнає значних змін за критичного стану різного генезу, є система де-

токсикації. ЕІ пов'язана з накопиченням в організмі проміжних і кінцевих продуктів нормального або порушеного обміну речовин (ендогенних токсинів) у кількості, що перевищує фізіологічну норму. При цьому, до ендogenous токсичних речо-

вин належать численні хімічні сполуки, в тому числі продукти протеклізи та ліполізу, циркулюючі імунні комплекси, гуморальні регулятори, біогенні аміни і цитокіни, продукти перекисного окиснення ліпідів тощо [4]. За механізмом виникнення виділяють 4 основні види ЕІ: обмінну, що є наслідком порушення метаболічних процесів в тканинах; ретенційну, зумовлену затримкою кінцевих чи проміжних продуктів нормального обміну; резорбційну, що формується внаслідок потрапляння у внутрішнє середовище організму продуктів розпаду тканин; інтоксикацію при інфекційних процесах, зумовлену впливом бактеріальних токсинів. Важливою особливістю ендотоксинів є їх висока біологічна активність, через шкідливий вплив на життєдіяльність всіх систем і органів вони здатні спричиняти їх функціональну неспроможність, а також обтяжувати перебіг основного патологічного процесу. Ферментна система монооксигенази відіграє важливу роль у підтримці швидкості та напрямку метаболічних і синтетичних процесів у клітині, є найважливішою системою, що забезпечує хімічний гомеостаз в організмі та оберігає його від шкідливого впливу різних мікромолекул екзогенного та ендогенного походження. Тому при-

гнічення її функції в цілому є несприятливим чинником, що відіграє негативну патогенетичну роль у перебігу багатьох захворювань [5, 6]. При ознайомленні з літературою ми не знайшли даних про стан цієї системи під час етапного лікування хворих з приводу АС, тому нам представляється актуальним вивчити деякі показники ЕІ і системи монооксигенази лімфоцитів в крові хворих та визначити їх прогностичну значущість.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 53 хворих, оперованих в клініці у 2012 – 2013 рр. з приводу перитонеального та панкреатогенного АС. Хворі розподілені на групи за тяжкістю стану, яку визначали залежно від вираженості системної запальної реакції і MODS (табл. 1): до I групи включені хворі на АС, до II групи – тяжкий АС, до III групи – тяжкий АС та септичний шок. Прогнозовану летальність встановлювали у строки до 96 год від початку захворювання (за рекомендаціями J. L.Vincent та співавт., 1998) [7].

З метою оцінки тяжкості ЕІ у сироватці крові визначали: вміст пептидів середньої молекулярної маси (ПСММ) скринінг–методом з по-

дальшим виміром на спектрофотометрі СФ 46 в ультрафіолетовому світлі за довжини хвилі 254 нм [8, 9]; малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК) – за загальноприйнятим методом [10, 11]; накопичення вільних радикалів та продуктів перекисного окиснення ліпідів – за методом надслабкої люмінол–залежної індукованої біохемілюмінесценції (БХЛ), яку реєстрували на медичному біохемілюмінометрі (ХЛМЦ1–01) в діапазоні обліку квантів світла з використанням фотоелектронного помножувача (ФЕП–130) [12]; рівень фосфоресценції – флуоресцентним методом з застосуванням медичного хемілюмінометра ХЛМЦ1–01, обладнаного фосфороскопом [13]; окиснювальну модифікацію білків – за вмістом 2,4–динітрофеніл–альдогідрозонів (2,4–ДНФАГ) та 2,4–динітрофеніл–кетогідрозонів (2,4–ДНФКГ) [14]; детоксикаційну функцію системи монооксигенази клітин – за рівнем цитохрому P₄₅₀, активність якого з субстратом бензпіреном в лімфоцитах крові визначали в реакції гідроксилювання субстрату, інтенсивність реакції оцінювали по флуоресценції субстрату 3–гідроксибензпірену; інтенсивність гострої запальної реакції (ГЗР) – за рівнем С–реактивного

Таблиця 1. Демографічні, клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів у строки до 96 год від початку захворювання

Параметри	I група (n = 28)	II група (n = 14)	III група (n = 11)	p
Вік, років ($\bar{x} \pm m$)	49,8 ± 2,3	50,1 ± 2,6	49,4 ± 3,1	0,5
Чоловіки	21	12	7	–
Жінки	8	2	4	–
Поширений гнійний перитоніт	19	8	9	–
Інфікований панкреонекроз	9	6	2	–
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9$ в 1 л ($\bar{x} \pm m$)	14,9 ± 1,2	16,4 ± 1,4	22,1 ± 2,1	0,05
С-реактивний протеїн, мг/мл ($\bar{x} \pm m$)	87,8 ± 19,3	193,6 ± 24,5	237,5 ± 39,2	0,05
ІЛ-6, пкг/мл ($\bar{x} \pm m$)	42,9 ± 8,8	126,4 ± 28,6	245,5 ± 31,3	0,05
APACHE II, балів ($\bar{x} \pm m$)	13,1 ± 1,4	18,1 ± 2,4	25,4 ± 2,3	0,05
SOFA, балів ($\bar{x} \pm m$)	9,6 ± 0,99	12 ± 1,1	15,1 ± 1,7	0,05
Abdominal compartment syndrome	0	4	6	–
Релапаротомія				
«на вимогу»	2	6	4	–
«за програмою»	0	8	7	–
Прогнозована летальність, %	15,3 – 22,5	40 – 60	60 – 87,3	–
Ускладнення, абс. (%)	8 (28,6)	12 (85,7)	11 (100)	–
Летальність у строки до 30 діб, абс. (%)	3 (10,7)	4 (28,6)	7 (63,6)	–

Примітка. $\chi^2 = 47,359$, $p = 0,000$.

Таблиця 2. Вихідні показники EI та активності монооксигеназ у хворих на АС

Показник	Величина показника в групах ($\bar{x} \pm m$)			
	контрольній (n = 25)	I (n = 28)	II (n = 14)	III (n = 11)
ПСММ, ум.од	0,21 ± 0,014	0,43 ± 0,038*	0,58 ± 0,049*	0,67 ± 0,034*
МДА, мкмоль/л	2,09 ± 0,13	4,08 ± 0,29*	5,21 ± 0,32*	5,92 ± 0,15*
ДК, мм/л	9,24 ± 0,68	15,82 ± 1,26*	23,36 ± 1,84*	25,44 ± 1,67*
ІБХЛ, імп./с	759,7 ± 137,8	472,4 ± 149,6*	327,2 ± 165,4*	236,5 ± 133,2*
Фосфоресценція, імп./с, 297 нм	2594,9 ± 54,6	4489,6 ± 256,8*	5814,2 ± 182,7*	6935,4 ± 194,6*
2,4-ДНФКГ, од. опт. щільн./1 г білка, л380 нм	23,14 ± 0,4	67,18 ± 1,39*	78,14 ± 1,87*	89,58 ± 2,03*
2,4-ДНФАГ, од. опт. щільн./1 г білка, л370 нм	27,33 ± 0,39	62,47 ± 1,93*	76,51 ± 1,15*	86,55 ± 1,78*
Цитохром P ₄₅₀ , од. флуоресценції/1 мг білка за 1 хв, субстрат бензпірен	9,46 ± 0,18	16,81 ± 1,23*	14,34 ± 0,85*	12,57 ± 0,4*

Примітка. * – різниця показників достовірна у порівнянні з такими у контролі (p<0,05).

протеїну (СРП) – з використанням тест-системи фірми CORMAY для напівкількісного аналізу; вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) – за результатами імуноферментного аналізу та комерційних тест-систем ТОО "Протеиновый контур" (Росія). Оцінювали вихідні дані та дані, отримані у хворих, які одужали та померли під час лікування, з метою встановлення їх прогностичної значущості.

Контрольні значення показників отримані у відносно здорових осіб (донорів).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми "Биостатистика" (Росія), використовуючи t-тест, критерій χ^2 та коефіцієнт кореляції Спірмена. Відмінності вважали статистично значущими при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

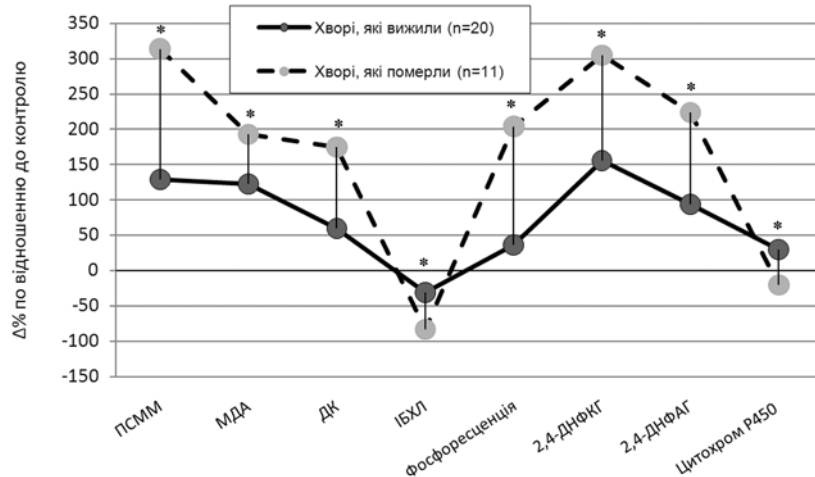
З приводу перитонеального АС оперовані 37 хворих, панкреатогенного – 15. У 28 хворих виявлені ознаки АС, у 14 – тяжкого АС, в 11 – септичного шоку. В усіх хворих виявлено значну активацію ГЗР, що проявлялось суттєвим підвищенням рівня СРП та ІЛ-6 у сироватці крові. Релaparотомія "на вимогу" виконана у 12, "за програмою" – у 15 хворих. Летальність у строки до 30 діб у I групі становила 10,7%, у II групі – 28,6%, у III групі – 63,6%.

За результатами дослідження, вміст ПСММ у хворих на АС збільшився у середньому на 104,8%, МДА – на 95,2%, ДК – на 71,2%, 2,4-

ДНФКГ – на 190,3%, 2,4-ДНФАГ – на 128,6% у порівнянні з цими показниками у контролі; за тяжкого АС – відповідно на 176,2, 149,3, 152,8, 238,8 та 179,9%; у хворих на септичний шок – на 219, 183,3, 175,3, 287,1 та 216,7%. Відзначено збільшення фосфоресценції залежно від тяжкості стану хворих: у I групі – у середньому на 73%, у II групі – на 124,1%, у III групі – на 167,3% по відношенню до контролю. При вивченні інтенсивності ІБХЛ сироватки крові хворих на АС виявлено обернену залежність показника від тяжкості стану хворих. У I групі інтенсивність надслабкого світіння зменшена у середньому на 37,8%, у II групі – на 56,9%, у III групі – на 68,9% по відношенню до контролю (табл. 2).

Результати дослідження активності системи монооксигенази свідчили, що активність цитохрому P₄₅₀ в лімфоцитах крові у хворих на АС підвищена: у I групі – у середньому на 77,7%, у II групі – на 51,6%, у III групі – на 32,9% по відношенню до контролю. Слід відзначити, що вихідний вміст цитохрому P₄₅₀ у хворих за тяжкого АС та септичного шоку був менший, ніж у хворих I групи – відповідно 26,1 і 44,8% (p<0,05).

При порівняльному аналізі вмісту ендогенних токсинів залежно від характеру перебігу післяопераційного періоду встановлено, що тяжкість EI значно менш виражена у пацієнтів, які одужали, у порівнянні з тими, які померли (див. рисунок), активність цитохрому P₄₅₀ у середньому на 30,2% більша у хворих, які оду-



Динаміка змін показників EI та активності системи монооксигенази у хворих на АС (* – розбіжності між групами достовірні, p < 0,05).

Таблиця 3. Кореляційний аналіз між активністю цитохрому P₄₅₀, показниками EI і ГЗР

Показники	Хворі на АС, які одужали		Хворі на АС, які померли	
	г	р	г	р
ПСММ	-0,41	>0,05	-0,27	>0,05
МДА	-0,38	>0,05	-0,89	<0,001
ДК	-0,34	>0,05	-0,77	<0,001
ІБХЛ	0,63	<0,01	0,73	<0,01
Фосфоресценція	-0,61	<0,05	-0,79	<0,001
2,4-ДНФКГ	-0,39	>0,05	-0,91	<0,001
2,4-ДНФАГ	-0,31	>0,05	-0,89	<0,001
СРП	-0,31	>0,05	-0,86	<0,001
ІЛ-6	-0,22	>0,05	-0,78	<0,01

жали, та на 20% менша — у хворих, які померли, у порівнянні з даними у контрольній групі ($p < 0,05$). Крім того, цей показник у хворих, які померли, був у середньому на 38,6% меншим, ніж у хворих, які одужали.

За даними кореляційного аналізу встановлений обернений кореляційний зв'язок між активністю цитохрому P₄₅₀ лімфоцитів крові та рівнем МДА, ДК, фосфоресценції, 2,4-ДНФКГ, 2,4-ДНФАГ, ІЛ-6 та СРП в групі хворих, які померли; між активністю цитохрому P₄₅₀ та показниками ІБХЛ — прямий, а з рівнем фосфоресценції — обернений зв'язок в обох групах; між активністю цитохрому P₄₅₀ та вмістом ПСММ достовірних зв'язків не було (табл. 3).

Формування EI у хворих на АС супроводжується суттєвим збільшенням кількості молекул, які є реакційно-здатними і можуть ушкоджувати макромолекули (білки, нуклеїнові кислоти), мембрани клітин, внутрішньоклітинні органели, а також здатні змінювати внутрішньоклітинний метаболізм. Підвищення рівня субстратів EI в крові (активні форми кисню, продукти перекисного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків: перекиси, гідроперекиси, ДК, МДА, альдо-, кетогідразони тощо) є прогностично несприятливою ознакою, що свідчить про деградацію біополімерів, надмолекулярних комплексів та порушення структурно-метаболічних і фізико-хімічних властивостей клітинних мембран, найбільш виражені у хворих за септичного шоку. Метаболічні розлади на тлі збільшення вмісту ПСММ свідчать про

прогресування EI і ушкодження мембран у хворих на АС. Тканинна гіпоксія, пригнічення системи антиоксидантного захисту, роз'єднання окиснювального фосфорилування і тканинного дихання, переключення з аеробного на анаеробний тип енергетики, активація оксидантного стресу, порушення біоенергетики, дисфункція мітохондрій та детоксикаційної системи монооксигенази — це зміни, які є патогенетичними ланцюгами системних ускладнень у хворих на АС.

За даними експериментальних досліджень, у щурів у строки до 3 діб після моделювання ішемії дистального відділу тонкої кишки протягом 30 хв спостерігали зменшення показників монооксигеназного і редуказного ланцюгів мікросом ендоплазматичного ретикулу гепатоцитів на тлі підвищення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів, а до 5 діб експерименту — збільшення показників мікросомального окиснення. При електронно-мікроскопічному дослідженні доведено, що через 12 — 24 год експерименту виникають дистрофічні зміни з елементами деструкції внутрішньоклітинних мембранних структур гепатоцитів, вогнищевий лізис ядерної мембрани, зовнішніх мембран і крист мітохондрій, а також мембран ендоплазматичного ретикулу. Через 48 год експерименту в субмікроскопічній організації гепатоцитів спостерігали ознаки активації репаративних і синтетичних процесів, збільшення кількості рибосом, полісом і гранул глікогену в цитоплазмі, у мембранних структурах клітин печінки зникали

вогнища лізису. Ці процеси тривали, через 72 год експерименту спостерігали гіперплазію гранулярного ендоплазматичного ретикулу, з'являлись мітохондрії, що ділилися, а в цитоплазмі не виявляли включення ліпідів і вторинні лізосоми. До кінця експерименту (5-та доба) ультраструктура гепатоцитів повністю відновлювалась і відповідала сучасним уявленням про норму [15]. Ці дослідження дали можливість припустити, що саме запальна відповідь, пов'язана з реперфузією тонкої кишки, зумовлює порушення мікросомального окиснення печінки, а, як свідчать дані літератури, уповільнення мікросомального окиснення в системі ендоплазматичного ретикулу клітин може закономірно спричинити накопичення ендогенних токсичних сполук, здатних ще більше ушкоджувати функціональні системи організму ендогенними інгібіторами активності цитохрому P₄₅₀ (кисневі радикали, прозапальні цитокіни тощо) [16, 17].

Таким чином, системна запальна відповідь та MODS при АС закономірно зумовлюють накопичення в організмі різних сполук, здатних спричинити ушкодження мембран клітин та пригнічувати активність не тільки цитохром- P₄₅₀-залежних монооксигеназ лімфоцитів, а й печінки, лімфоїдної тканини тощо. Відображенням активації компенсаторних механізмів в організмі більшості хворих є підвищення активності мікросомальної системи монооксигенази в ранні строки, найбільш виражене — за наявності АС, найменш — септичного шоку. Неспроможність функціональних систем організму виникає в умовах формування біоенергетичної недостатності та пригнічення активності цитохром- P₄₅₀-залежних монооксигеназ лімфоцитів на тлі виснаження адаптаційних механізмів у найбільш тяжко хворих. Виявлені за даними кореляційного аналізу залежності між показниками EI та мікросомального окиснення лімфоцитів крові свідчать про гальмуючий вплив ендотоксинів на детоксикаційну систему монооксигенази клітин та є прогностично несприятливими. Можна припустити, що по-

дальші дослідження в цьому напрямку дозволять об'єктивно оцінити доцільність та ефективність синергічного застосування ендотоксичних методів детоксикації з індукторами системи монооксигенази у хворих за тяжкого АС та септичного шоку в післяопераційному періоді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Распространенный гнойный перитонит / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, С. Н. Тесленко, А. В. Сивожелезов. — Х.: Прапор, 2008. — 280 с.
2. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации; под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. — М., 2011. — 99 с.
3. Bone R. C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra // *Chest*. — 1992. — Vol. 101. — P. 1644 — 1655.
4. Чаленко В. В. Эндогенная интоксикация в хирургии / В. В. Чаленко, Ф. Х. Кутушев // *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова*. — 1990. — № 4. — С. 3 — 8.
5. Cytochrome P450 mediated drug metabolism is reduced in children with sepsis—induced multiple organ failure. / J. Carcillo, L. Dougty, D. Kofos [et al.] // *Int. Care Med*. — 2003. — Vol. 29, N 6. — P. 980 — 984.
6. Nebert D. Clinical importance of the cytochromes P450 / D. Nebert, D. Russell // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 1155 — 1162.
7. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study / J. L. Vincent, de A. Mendonsa, F. Cantraine [et al.], working group on "sepsis—related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine // *Crit. Care Med*. — 1998. — Vol. 26, N 11. — P. 1793 — 1800.
8. Габриэлян Н. Н. Опыт использования показателей средних молекул для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н. Н. Габриэлян, В. И. Липатова // *Лаб. дело*. — 1984. — № 3. — С. 138 — 140.
9. Жилина Н. М. Прогностический индекс эндогенной интоксикации / Н. М. Жилина // *Вестн. новых мед. технологий*. — 1998. — Т. 5, № 3—4. — С. 81 — 83.
10. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. — М.: Наука, 1972. — 320 с.
11. Андреев Л. И. Методика определения малонового диальдегида / Л. И. Андреев, Л. А. Кожемякин // *Лаб. дело*. — 1988. — № 11. — С. 41 — 43.
12. Владимиров Ю. А. Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов с помощью железоинициированной хемилюминесценции / Ю. А. Владимиров, М. П. Шерстнев, Т. К. Азимбаев // *Биофизика*. — 1992. — Т. 36. — С. 1041 — 1047.
13. Использование хемилюминесцентного анализа в обосновании мембранных структурно—метаболических нарушений при псориазе / О. В. Зайцева, Н. В. Жукова, О. И. Антюфеева, Е. А. Броше // *Пробл. екології та медицини*. — 2003. — Т. 7, № 2. — С. 33 — 35.
14. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистрова, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // *Вопр. мед. химии*. — 1995. — Т. 41, № 4. — С. 24 — 26.
15. Состояние монооксигеназной системы печени крыс при синдроме ишемии/реперфузии тонкой кишки / И. А. Криворучко, В. И. Жуков, Ю. В. Иванова [и др.] // *Харк. хірург. школа*. — 2012. — № 6 (57). — С. 36 — 39.
16. Morgan E. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection / E. Morgan // *Drug. Metab. Rev*. — 1997. — Vol. 29. — P. 1129 — 1188.
17. Сибиряк С. В. Цитокины как регуляторы цитохром P450—зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты / С. В. Сибиряк // *Цитокины и воспаление*. — 2003. — № 2. — С. 12 — 21.

