

УДК 616.567-957.345.857-02  
© Бикадоров В.І., Фролов В.М., 2011

## КОНЦЕНТРАЦІЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХНІЙ МОЛЕКУЛЯРНИЙ СКЛАД У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ СИНДРОМУ ЕКОЛОГІЧНОГО ОБУМОВЛЕНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

Бикадоров В.І., Фролов В.М.

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**Бикадоров В.І., Фролов В.М.** Рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного обумовленого імунodefіциту // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 1. - С. 19-23.

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного обумовленого імунodefіциту мають місце істотні зрушення з боку рівня циркулюючих імунних комплексів та їхнього молекулярного складу, як кількісного, так і функціонального характеру. Застосування загальноприйнятого лікування не забезпечує в повній мірі відновлення рівня циркулюючих імунних комплексів.

**Ключові слова:** циркулюючі імунні комплекси, хронічний некалькульозний холецистит, синдром екологічно обумовленого імунodefіциту, патогенез.

**Бикадоров В.І., Фролов В.М.** Уровень циркулирующих иммунных комплексов у больных хроническим некалькулезным холециститом, на фоне синдрома экологически обусловленного иммунодефицита // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 1. - С. 19-23.

У больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне синдрома экологически обусловленного иммунодефицита имеют место существенные сдвиги со стороны уровня циркулирующих иммунных комплексов, как количественного, так и функционального характера. Применение общепринятого лечения не обеспечивает в полной мере восстановление показателей уровня циркулирующих иммунных комплексов.

**Ключевые слова:** циркулирующие иммунные комплексы, хронический некалькулезный холецистит, синдром экологически обусловленного иммунодефицита, патогенез.

**Bykadorov V.I., Frolov V.M.** Circulatory immune complexes level at patients with chronic uncalculosis cholecystites with ecological immunodeficit syndrome // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 1. - С. 19-23.

At patients with chronic uncalculosis cholecystites with ecological immunodeficit syndrome substantial changes from the side of circulatory immune complexes level, both quantitative and functional character take place. Application of the generally accepted treatment does not provide renewal of indexes of circulatory immune complexes level.

**Key words:** circulatory immune complexes, chronic uncalculosis cholecystites, ecological immunodeficit syndrome, pathogenesis.

**Вступ.** У теперешній час, як в Україні так і в інших країнах світу все більш актуальною стає проблема захворюваності на хронічну патологію печінки та жовчовивідних шляхів, зокрема на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), особливо серед осіб молодого віку, тобто найбільш працездатного прошарку суспільства [17, 18, 24, 25], що погіршує якість їхнього життя [26]. Забруднення навколишнього середовища - могутній чинник, що негативно впливає на стан здоров'я населення, який обумовлює генотоксичний та імундепресивний ефект [6, 11, 16]. Відомо, що в Україні екологічне забруднення має комплексний характер, в тому числі 1) несприятлива радіоекологічна обстановка у ряді районів Київською, Чернігівською, Житомирською, Вінницькою, Черкаською областей унаслідок випадіння радіоактивних осадів після аварії на ЧАЕС; 2) багаточисельні забруднення атмосферного повітря і ґрунтових вод викидами і відходами крупних підприємств хімічної, металургійної, коксохімічної, гірничо-вугільної промисловості; 3) забруднення ґрунтів і поверхневих вод в сільській місцевості залишковими кількостями пестицидів з подальшим їх накопиченням в зелених рослинах, організмах сільськогосподарських тварин [6, 13, 21].

Спеціально проведені дослідження показали, що виражені імунні порушення виявлені у 95%

населення Донбасу і Придніпровського промислового регіону, причому їх характер практично однаковий з імунними зрушеннями у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС [6, 14]. До особливостей епідеміології і клінічного перебігу інфекційних захворювань в умовах крупного промислового регіону Донбасу відносяться: 1) висока частота опортуністичних інфекцій, що викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами; 2) тенденція до затяжних і хронічних інфекційних процесів з тривалою персистенцією збудника в організмі; 3) наявність серед дитячого населення значної групи часто і тривало хворіючих дітей і так далі. В основі цих особливостей інфекційного і епідемічного процесів в регіоні Донбасу лежить: 1) несприятлива дія екологічно шкідливих чинників навколишнього середовища на імунну систему, що приводить до порушення імунологічного гомеостазу; 2) зниження показників природної антиінфекційної резистентності; 3) наростання числа хромосомної аберації, особливо серед дитячого населення, а також в професійних групах металургів, коксохіміків, робочих хімічних виробництв, шахтарів-вугільників [1, 11, 14]. В умовах клініки аналогічні результати отримані при обстеженні ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, що проживають в екологічно несприятливих зонах Донецького промислового регіону, а також дітей, переселених в регіон

Донбасу із зон з несприятливою радіоекологічною обстановкою [6, 11].

Таким чином, в даний час можна визнавати доведеним розвиток імунологічних і цитогенетичних порушень, обумовлених дією екологічно несприятливих чинників навколишнього середовища: радіонуклідів, відходів хімічних і металургійних виробництв, залишкових кількостей пестицидів, мінеральних і органічних добрив, що змиваються з полів і поступають в поверхневі водоймища [6, 11, 14]. Постійна комплексна дія цих речовин сприяє розвитку вторинних імунodefіцитних станів, цитогенетичних порушень, що зрештою призводить до зниження загального рівня здоров'я, зростання кількості хронічних захворювань, зокрема у дітей, вносить свій негативний внесок до процесів депопуляції населення [14, 16].

Виходячи з цього, можна вважати, що у мешканців великих промислових регіонів зі значним ступенем забруднення довкілля патологія гепатобіліарної системи, зокрема ХНХ, часто виникає на тлі синдрому екологічного обумовленого імунodefіциту (СЕОІ) [6, 7, 9, 11].

Одною з основних ланок патогенезу як ХНХ так і СЕОІ, як і багатьох інших хронічних захворювань, є порушення з боку імунної системи [3, 7, 12]. Відомо, що в патогенезі багатьох хронічних захворювань важливе значення надається підвищенню концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та зсувам з боку їхнього молекулярного складу, що негативно впливає на стан паренхіми печінки та мікрогемодинаміку [6, 20]. Тому було доцільно вивчити можливу роль імунних зсувів у патогенезі такої сполученої (коморбідної) патології, як ХНХ у поєднанні з СЕОІ, а саме концентрацію ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові пацієнтів з даною поєднаною патологією.

**Метою** роботи було вивчення концентрації циркулюючих імунних комплексів та їхнього молекулярного складу у сироватці крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічно обумовленого імунodefіциту.

**Матеріали та методи обстеження.** Під наглядом знаходилося 36 хворих із встановленим діагнозом ХНХ віком від 21 до 56 років, в тому числі 19 чоловіків та 17 жінок, які постійно мешкали у великому промисловому регіоні Донбасу поблизу великих джерел екологічного забруднення довкілля, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я та показники імунної системи [1, 9, 11, 16]. Діагноз ХНХ був виставлений за даними анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (в тому числі досліджень вмісту жовчі після проведення багатофракційного дуоденального зондування) і результатів ультразвукового дослідження (УЗД) стану органів черевної порожнини [22, 24]. Усім хворим проводилося загальноприйняте лікування у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення», затвердженим На-

казом МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271 [15]. При цьому хворі на ХНХ отримували спазмолітики, холекінетики, антигістамінні засоби, ферментні препарати, фітозбори з протизапальною та жовчогінною дією, фізіотерапевтичні процедури, за показаннями – антибактеріальні засоби [2, 22].

Для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих на ХНХ на тлі СЕОІ концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон [19]. Молекулярний склад ЦІК з видаленням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів визначали шляхом диференційованої преципітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ [20]. Враховували, що за рівнем ЦІК, особливо найбільш патогенних (середньомолекулярної та дрібномолекулярної) їх фракцій, можна судити про вираженість синдрому імунотоксикозу [1].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo методом одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science); при цьому враховували особливості використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [10].

#### **Отримані результати та їхнє обговорення.**

До початку лікування у обстежених хворих з загостренням ХНХ спостерігалась одна типова клінічна картина, яка характеризувалась загальною слабкістю, нездужанням, тяжкістю в правому підребер'ї, гіркотою в роті, обкладанням язика білим, жовтуватим або брунатним нальотом, наявністю позитивних симптомів Ортнера і Кера, в окремих випадках – субіктеричністю склер [22]. При помірному загостренні ХНХ у хворих наголошувалося також істотне зниження апетиту, нудота, нерідко закрепи або чергування обстипачі і діарейного синдрому. При проведенні ультразвукової діагностики (УЗД) органів черевної порожнини у частини хворих характерними були патологічні зміни з боку ЖМ, які свідчили про наявність ХНХ (потовщення стінки ЖМ, наявність детриту в його порожнині, а у деяких випадках була виявлена деформація міхура перетинками).

У результаті проведення імунологічних досліджень до початку лікування було встановлено, що у всіх хворих на ХНХ на тлі СЕОІ, мають місце чітко виражені зсуви показників гуморальної ланки імунітету. При вивченні рівня ЦІК встановлено, що вихідна концентрація ЦІК у сироватці крові була в середньому в 1,68 рази вище норми ( $P < 0,001$ ), тобто підвищилася до  $3,15 \pm 0,08$  г/л (норма  $1,88 \pm 0,03$  г/л). Суттєву зацікавленість викликало вивчення молекулярного складу ЦІК в обстежених пацієнтів. Так абсолютний вміст найбільш патогенної, середньомолекулярної фракції (11S-19S) імунних комплексів був під-

вищений у хворих в 2,16 рази відносно норми ( $P < 0,001$ ), становивши  $1,32 \pm 0,06$  г/л відповідно. Відносний вміст середньомолекулярної фракції

ЦІК не значно перевищував норму і становив у пацієнтів ( $41,7 \pm 1,9$ ) %, що було вище норми у середньому в 1,3 рази ( $P > 0,1$ ) (таблиця 1).

**Таблиця 1.** Рівень ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХНХ на тлі СЕОІ до початку лікування ( $M \pm m$ )

Імунологічні показники	Норма	Хворі з ХНХ на тлі СЕОІ (n=36)	P
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$3,15 \pm 0,08$	$< 0,001$
(>19S), %	$45,2 \pm 2,1$	$28,7 \pm 1,8$	$< 0,05$
г/л	$0,85 \pm 0,04$	$0,9 \pm 0,06$	$> 0,05$
(11S-19S), %	$32,2 \pm 1,4$	$41,7 \pm 1,9$	$< 0,05$
г/л	$0,61 \pm 0,03$	$1,32 \pm 0,06$	$< 0,001$
(<11S), %	$22,6 \pm 1,1$	$29,6 \pm 1,3$	$< 0,05$
г/л	$0,42 \pm 0,02$	$0,93 \pm 0,04$	$< 0,001$
$\Sigma$ (11S-19S) %	$54,8 \pm 1,2$	$71,3 \pm 1,8$	$< 0,01$
i (<11S) г/л	$1,03 \pm 0,03$	$2,25 \pm 0,06$	$< 0,001$

**Примітка:** в табл. 1 та 2 стовпчик P - вірогідність розбіжностей відносно норми.

Вміст у крові дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів був підвищений у хворих на ХНХ на тлі СЕОІ, в середньому в 2,21 рази ( $P < 0,001$ ), тобто дорівнював  $0,93 \pm 0,04$  г/л. У відсотковому обчисленні в обстежених нами пацієнтів вміст дрібномолекулярних імунних комплексів досягав  $29,6 \pm 1,3$  %, що перевищувало норму у середньому в 1,31 рази. Отже, підвищення концентрації ЦІК у сироватці крові хворих на ХНХ на тлі СЕОІ, було головним чином пов'язане з накопиченням у крові середньо- та дрібномолекулярної фракції імунних комплексів. Дійсно, сумарно вміст у сироватці крові середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів (11S-19S + <11S) складав у пацієнтів із даною патологією ( $2,25 \pm 0,06$ ) г/л, що було в 2,18 рази вище норми ( $P < 0,001$ ), у відсотковому обчисленні даний показник досягнув ( $71,3 \pm 1,8$ ) % при нормі  $54,8 \pm 1,2$  %, що перевищувало норму у серед-

ньому в 1,3 рази. При аналізі вмісту великомолекулярних комплексів отримано наступні результати. У відносному значенні у хворих концентрація великомолекулярних ІК понизилася до  $28,7 \pm 1,8$  %, тобто в 1,57 рази було менше стосовно норми ( $P < 0,05$ ). Абсолютний вміст даної фракції ІК у даних пацієнтів підвищився до  $0,9 \pm 0,06$  г/л, тобто перевищував норму в 1,06 рази ( $P > 0,05$ ).

При повторному проведенні імунологічних досліджень у обстежених хворих на ХНХ на тлі СЕОІ, було встановлено, що на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятої терапії, мала місце помірно виражена позитивна тенденція в плані відновлення проаналізованих імунологічних показників, однак при цьому в більшості випадків не відбулося повного відновлення вивчених показників до їх нормальних значень (таблиця 2).

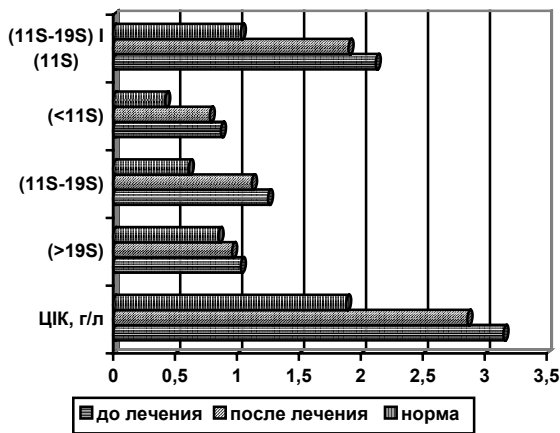
**Таблиця 2.** Рівень ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на ХНХ на тлі СЕОІ після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Імунологічні показники	Норма	Хворі з ХНХ на тлі СЕОІ (n=36)	P
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$2,86 \pm 0,07$	$< 0,01$
(>19S), %	$45,2 \pm 2,1$	$34,6 \pm 1,7$	$< 0,05$
г/л	$0,85 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,05$	$> 0,05$
(11S-19S), %	$32,2 \pm 1,4$	$38,2 \pm 1,5$	$= 0,05$
г/л	$0,61 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,04$	$< 0,01$
(<11S), %	$22,6 \pm 1,1$	$27,3 \pm 1,2$	$< 0,05$
г/л	$0,42 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,03$	$> 0,01$
$\Sigma$ (11S-19S) %	$54,8 \pm 1,2$	$65,5 \pm 1,8$	$< 0,05$
i (<11S) г/л	$1,03 \pm 0,03$	$1,87 \pm 0,05$	$< 0,01$

Так концентрація ЦІК у сироватці крові залишалася підвищеною та була в середньому в 1,52 рази вище норми ( $> 0,05$ ), та складала ( $2,86 \pm 0,07$ ) г/л, що було нижче вихідного значення лише у 1,1 рази. Абсолютний вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) імунних комплексів залишався підвищений у хворих в 1,79 рази відносно норми ( $< 0,01$ ), становивши  $1,09 \pm 0,04$  г/л відповідно, стосовно вихідного значення він знизився лише у 1,21 рази. Відносний вміст середньомолекулярної фракції ЦІК також не значно перевищував норму і становив у пацієнтів  $38,2 \pm 1,5$  %, що було вище норми у середньому в 1,19 рази ( $P = 0,05$ ) та суттєво не

відрізнялося від вихідного значення (менше в 1,09 рази). Вміст у крові дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів у хворих після завершення лікування зменшився у порівнянні з вихідним значенням у 1,19 рази та складала ( $0,78 \pm 0,03$ ) г/л, що, однак, було менше норми у 1,86 рази ( $> 0,01$ ). У відсотковому обчисленні в обстежених нами пацієнтів вміст дрібномолекулярних імунних комплексів досягав ( $27,3 \pm 1,2$ ) %, що перевищувало норму у середньому в 1,21 рази та показник вихідного значення лише у 1,08 рази. Сумарно після завершення лікування вміст у сироватці крові хворих середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів (11S-

19S + <11S) складав  $1,87 \pm 0,05$  г/л, що було в 1,82 рази вище норми ( $<0,01$ ) та у 1,2 рази нижче вихідного значення, у відсотковому обчисленні даний показник досягнув  $65,5 \pm 1,8\%$ , що також перевищувало норму у середньому в 1,2 рази, стосовно вихідного значення цей показник знизився лише у 1,09 рази. При аналізі вмісту великомолекулярних комплексів після завершення лікування отримано наступні результати. У відносному значенні у хворих концентрація великомолекулярних ІК залишалася зниженою до  $34,6 \pm 1,7\%$ , тобто в 1,31 рази менше норми ( $P < 0,05$ ), та лише у 1,21 вище вихідного значення. Абсолютний вміст даної фракції ІК після лікування був підвищений до  $0,99 \pm 0,05$  г/л, тобто перевищував норму в 1,16 рази ( $P > 0,05$ ), та був менше вихідного значення у 1,1 рази.



**Рисунок.** Зміни рівня ЦІК та їхнього молекулярного складу у сироватці крові хворих на ХНХ на тлі СЕОІ в динаміці лікування.

Таким чином, проведення лікування із застосуванням загальноприйнятих препаратів у хворих на ХНХ, на тлі СЕОІ, оказує певний позитивний вплив на імунологічні показники, а саме на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад, але при цьому все ж таки не забезпечує повного відновлення проаналізованих показників, тобто в таких хворих на момент завершення лікування зберігаються вірогідні порушення з боку концентрації ЦІК (рис.). Тому можна вважати патогенетично доцільним застосування в комплексі терапевтичних заходів у хворих на ХНХ, на тлі СЕОІ, сучасних імуноактивних лікарських препаратів з метою відновлення імунологічного гомеостазу, зокрема показників клітинної ланки імунітету.

#### Висновки:

1. До початку лікування у обстежених хворих спостерігалась одна типова клінічна картина, яка характеризувалась загальною слабкістю, нездуванням, тяжкістю в правому підребер'ї, гіркотою в роті, обкладенням язика білим, жовтуватим або брунатним нальотом, наявністю позитивних симптомів Ортнера і Кера, в окремих випадках – субіктеричністю склер. При помірному загостренні ХНХ у хворих наголошувалося також істотне зниження апетиту, нудота, нерідко закрепи або чергування закрепів та діареї. При

проведенні ультразвукової діагностики (УЗД) органів черевної порожнини у частини хворих характерними були патологічні зміни з боку ЖМ, які свідчали про наявність ХНХ (потовщення стінки жовчного міхура, наявність детриту в його порожнині, а у деяких випадках була виявлена деформація міхура перетинками).

2. У хворих на ХНХ, на тлі СЕОІ, до початку проведення лікування мають місце суттєві зсуви з боку рівня циркулюючих імунних комплексів та їхнього молекулярного складу, як кількісного, так і функціонального характеру, які характеризувалися підвищенням концентрації ЦІК у сироватці крові була в середньому в 1,68 рази вище норми, абсолютного вмісту найбільш патогенної, середньомолекулярної фракції (11S-19S) імунних комплексів в 2,16 рази відносно норми, та у відносному не значно перевищував норму і становив у пацієнтів  $41,7 \pm 1,9\%$ , тобто у середньому в 1,3 рази ( $P > 0,1$ ).

3. При повторному дослідженні показників рівня циркулюючих імунних комплексів у обстежених хворих на ХНХ на тлі СЕОІ, було встановлено, що на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятої терапії, мала місце помірно виражена позитивна тенденція в плані відновлення вивчених імунологічних показників, однак при цьому не відбулося повного відновлення вивчених показників до нормальних значень: концентрація ЦІК у сироватці крові залишалася підвищеною та була в середньому в 1,52 рази вище норми ( $>0,05$ ), та складала  $(2,86 \pm 0,07)$  г/л, що було вище вихідного значення лише у 1,1 рази, абсолютний вміст середньомолекулярної фракції залишався підвищений в 1,79 рази відносно норми ( $>0,05$ ), становивши  $1,09 \pm 0,04$  г/л відповідно, стосовно вихідного значення він знизився лише у 1,21 рази. Відносний вміст середньомолекулярної фракції ЦІК не значно перевищував норму і становив у пацієнтів  $38,2 \pm 1,5\%$ , що було вище норми у середньому в 1,19 рази та суттєво не відрізнялося від вихідного значення.

4. Виходячи з отриманих даних можна вважати, що застосування лише загальноприйнятої терапії не забезпечує відновлення рівня циркулюючих імунних комплексів, що може бути підставою для вивчення в подальшому доцільності включення сучасних імуноактивних препаратів до комплексу лікування хворих на ХНХ на тлі СЕОІ, у фазі загострення хронічного патологічного процесу.

5. Перспективами наших досліджень можна вважати вивчення показників рівня циркулюючих імунних комплексів у хворих на ХНХ на тлі СЕОІ, при включенні до комплексу лікування даної патології імунокорегуючих медикаментозних засобів.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. **Барияк І.Р.** Екологія, імунітет и состояние здоровья населения Украины / **І.Р. Барияк, В.М. Фролов** // Актуальні проблеми

- акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 1998. – Вип. 2. – С. 179–190.
2. **Бартош А.Ф.** Новые подходы к диагностике и лечению дискинезий жёлчного пузыря в сочетании с хроническим некалькулёзным холециститом / **А.Ф. Бартош, И.В. Балакина, Л.М. Гриднева** // Клинічна медицина – 2004. – Т. 82, № 9. – С. 57 – 59.
3. **Боброннікова А.Р.** Патогенетичні механізми хронічного безкам'яного холецистититу / **А.Р. Боброннікова, В.М. Хворостинка, І.А. Ільченко** // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – №2 (8). – С. 88 – 89.
4. Взаимосвязь в системе "окружающая среда – состояние слизистых оболочек - иммунный статус - заболеваемость" / **Кутепов Е.Н., Петрова И.В., Беляева Н.Н. [и др.]** // Гигиена и санитария. – 1999. – № 5. – С. 6-9
5. **Димитриев Д.А.** Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему / **Д.А. Димитриев, Е.Г. Румянцева** // Гигиена и санитария. – 2002. – № 1. – С. 68-71.
6. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и аллергология / **Г.Н. Дранник.** - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – С. 166-167.
7. **Дука Е.Д.** Иммунопатогенетические аспекты синдрома экологической дезадаптации / **Е.Д. Дука** // Имунологія та алергологія. – 1998. – № 1–2. – С. 82–84.
8. **Звизняцковский Я.И.** Факторы риска и здоровье населения, проживающего в различных условиях окружающей среды / **Я.И. Звизняцковский, О.В. Бердник** // Довкілля та здоров'я. – 1996. – № 1. – С. 8 – 11.
9. **Иванова Л.Н.** Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / **Л.Н. Иванова.** – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
10. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич** – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
11. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / **И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко [и др.]** // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – 33 – 35.
12. **Пасиешвили А.М.** Патогенетические механизмы прогрессирования хронического бескаменного холецистита у больных / **А.М. Пасиешвили, В.М. Власенко** // Укр. терапевт. журнал. – 2004. – № 2. – С. 22 – 25.
13. **Полякова Л.О.** Антропогенные факторы бытовой среды и соматическая заболеваемость / **Л.О. Полякова:** сб. трудов Межрегион. науч.–практ. конф. [«Актуальные проблемы безопасности жизнедеятельности: интеграция науки и практики»] (Ставрополь, 6 мая 2005 г.). – С. 95 – 99.
14. Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення / **І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, О.С. Моложава, Ю.М. Миронюк** // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 82-89.
15. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення / Затверджені Наказом МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271.
16. **Суржиков В.Д.** Оценка и управление риском для здоровья от многокомпонентного загрязнения окружающей среды крупного центра металлургии / **В.Д. Суржиков** // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 32–37.
17. **Філіпов Ю.О.** Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / **Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скирда, А.М. Петречук** // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
18. **Філіпов Ю.О.** Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр.. / **Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скирда** // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59.
19. **Фролов В.М.** Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / **В.М. Фролов, В.Е. Рычнев** // Лаборат. дело. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.
20. **Фролов В.М.** Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных / **В.М. Фролов, П.К. Бойченко, Н.А. Пересадин** // Врачебное дело. – 1990. – № 6. – С. 116 – 118.
21. **Черешнев В.А.** Экология, иммунитет, здоровье (по материалам лекции, прочитанной на конференции Соросовских учителей Свердловской области 3-4 ноября 1999 года) / **В.А. Черешнев** // Известия Уральского государственного университета. – 2000. – № 16. – С. 27 – 31.
22. **Шерлок Ш.** Заболевания печени и жёлчных путей : Пер. с англ. / **Дули Дж., Под ред. З.Г. Опросиной, Н.А. Мухина.** – М. : Гэотар Медицина, 2002. – 864 с.
23. **Штабський Б.М.** Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини / **Б.М. Штабський, М. Р. Гжегоцький.** – Львів: Наутілус. – 2007. – 307 с.
24. **Elwood D.R.** Cholecystitis / **D.R. Elwood** // Surg. Clin. North. - 2008. - V. 88, № 6. – P. 1241-1252.
25. **Nesland J.M.** Chronic cholecystitis / **J.M. Nesland** // Ultrastruct. Pathol. – 2004. – V. 28, №3. – P. 121 – 123.
26. Quality of life in patients with gallbladder dysfunction or chronic non-lithiatic biliary pain (chronic acalculous cholecystitis) / **M. Planells, J. Bueno, A. Sanahuja [et al.]** // Rev. Esp. Dig. – 2004. – V. 96, № 7. – P. 446 – 451.

Надійшла 14.11.2010 р.

Рецензент: проф. С.А.Кашенко