

УДК 616.36-002-08+616-056.52-08
© Трофименко О.М., 2012

ПАТОГЕНЕТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ СТЕАТОЗІ ПЕЧІНКИ, ПОЄДНАНИМ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЕНОСТІ

Трофименко О.М.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Трофименко О.М. Патогенетична значущість порушень обміну оксиду азоту при стеатозі печінки, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомленості // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 95-98.

У хворих на стеатоз печінки (СП), поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) на тлі синдрому підвищеної стомленості (СПС) встановлено підвищення концентрації нітратів/нітритів (Н/Н) у сироватці крові, більш суттєво виражене при частих загостреннях ХНХ, що свідчить про посилення синтезу оксиду азоту в організмі. На момент завершення загальноприйнятого лікування відмічається тенденція до зниження концентрації Н/Н в сироватці крові хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, більш значно виражена при рідких загостреннях ХНХ, але в більшості випадків вивчені показники не досягають меж норми, що свідчить про необхідність їхньої корекції.

Ключові слова: стеатоз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, синдром підвищеної стомленості, оксид азоту, патогенез.

Трофименко А.Н. Патогенетическое значение нарушений обмена оксида азота при стеатозе печени, сочетанном с хроническим некалькулезным холециститом на фоне синдрома повышенной утомляемости // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 95-98.

У больных стеатозом печени (СП), сочетанном с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне синдрома повышенной утомляемости (СПУ) наблюдается повышение концентрации нитратов/нитритов (Н/Н) в сыворотке крови, более существенно выраженное при частых обострениях ХНХ, что свидетельствует о усилении синтеза оксида азота в организме. На момент завершения общепринятого лечения отмечается тенденция к снижению концентрации Н/Н в сыворотке крови больных СП, сочетанном с ХНХ на фоне СПС, более значительно выраженная при редких обострениях ХНХ, но в большинстве случаев изученные показатели не достигают границ нормы, что свидетельствует о необходимости их коррекции.

Ключевые слова: стеатоз печени, хронический некалькулезный холецистит, синдром повышенной утомляемости, оксид азота, патогенез.

Trofimenko O.N. Pathogenic role violations of exchange of nitric oxide at hepatic steatosis, combined with chronic uncalculous cholecystitis on background of increased fatibility syndrome // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 95-98.

At the the patients with hepatic steatosis (HS), combined with chronic uncalculous cholecystitis (CUC) on background of increased fatibility syndrome (IFS) there is detected an increase concentration of nitrate/nitrite (N/N) in the serum of the blood, more substantially expressed at the frequent intensifying of CUC, that testifies to strengthening of nitric oxide synthesis in organism. In the moment of generally accepted treatment completion was detected tendency to the decline N/N concentration in the serum of the blood of the patients with HS, combined with CUC on background of IFS, more considerably expressed at the rare intensifying of CUC but at mostly cases studied indexes don't normalized what testifies to the necessity of their correction.

Key words: hepatic steatosis, chronic uncalculous cholecystitis, increased fatibility syndrome, nitric oxide, pathogenesis.

Вступ. В умовах великого індустріального регіону Донбасу досить поширена захворюваність на синдром підвищеної стомленості (СПС), який вважають першою стадією синдрому хронічної втоми [3-5, 14]. За даними клініко-епідеміологічних досліджень встановлено, що СПС особливо часто зустрічається в зонах з високим рівнем забруднення довкілля викидами та відходами великих промислових підприємств гірнорудної, металургійної, хімічної та коксохімічної промисловості [14, 16]. Клінічний досвід показує, що СПС часто виникає на фоні хронічної патології гепатобіліарної системи, частіше за все некалькульозного холециститу (ХНХ) і стеатозу печінки (СП) [6, 11]. Це пов'язано з дуже поширеною захворюваністю на ХНХ в сучасних умовах та наявністю загальних ланок патогенезу ХНХ, СП та СПС, що пов'язано з порушеннями імунологічного гомеостазу при даній патології [3, 13, 15]. Таке поєднання, а саме наявність СПС, порушень імунологічного гомеостазу на тлі ХНХ та СП, певно, пов'язано з одночасною дією хімічно шкідливих речовин (ксенобіотиків) або радіонуклідів на щільно взаємозв'язані у

функціональному відношенні імунну, нервову і ендокринну системи [3, 16], а також обумовлено негативним впливом ксенобіотиків на паренхіму печінки, де, головним чином, здійснюється їх метаболізм [14]. Значне розповсюдження вказаної коморбідної патології в умовах великих індустріальних регіонів, зокрема Донбасу, пов'язано з негативним впливом забруднень довкілля на загальний стан здоров'я населення промислових зон Донецького регіону, а також функціональні показники імунної системи та паренхіми печінки [7, 14].

Вивченню патогенезу коморбідної патології у вигляді СП, поєднаного з ХНХ на тлі СПС, в тому числі можливі загальні механізми формування порушень імунологічного та метаболічного гомеостазу, які мають місце при даній патології. В цьому плані нашу увагу привернула патогенетична роль змін обміну оксиду азоту, яке відмічається при багатьох захворюваннях [1, 2, 8, 19]. Раніше отримані дані щодо порушень обміну оксиду азоту в патогенезі СПС [17]. Оскільки сучасна клініка внутрішніх хвороб характеризується,

в першу чергу, поліморбідністю хронічної патології, в тому числі гастроентерологічного профілю [21], було доцільним проаналізувати патогенетичні особливості порушень метаболізму при СПС, поєднаним з СП та ХНХ.

Відомо, що оксид азоту (NO) є універсальним месенджером внутрішньоклітинних метаболічних процесів та міжклітинних взаємодій, що досягається завдяки його впливу на синтез цГМФ [1, 2]. При тривалому збереженні хронічних стресових станів в організмі закономірно пригнічується синтез NO, що обумовлює формування вторинних імунодефіцитних станів (ВІАС), а також зниження природної антіінфекційної резистентності, оскільки саме продукція макрофагами оксиду азоту забезпечує їхню протимікробну активність і спроможність до руйнування патогенних мікроорганізмів. З іншого боку, надлишок NO в тканинах спричиняє токсичні ефекти цієї сполуки [8], тому для нормального функціонування органів і систем та оптимального рівня метаболічних процесів в організмі вельми суттєвим є фізіологічна концентрація оксиду азоту в тканинах [1, 19].

Однак у доступній літературі ми не знайшли робіт, які були б присвячені аналізу можливого патогенетичного значення обміну NO в хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС, тому ми вважали доцільним і перспективним проаналізувати це питання у зв'язку з можливим патогенетичним значенням порушень оксиду азоту при даній патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: стаття виконувалася у відповідності до основного плану науково-дослідницької роботи (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» та є фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості стеатозу печінки, поєданого з хронічним некалькульозним холециститом і синдромом підвищеної стомленості, лікування та медична реабілітація» (№ держресстрації 0110U0091023).

Метою роботи було вивчення можливої патогенетичної значущості порушень з боку обміну оксиду азоту у хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом було 78 хворих на СП, поєднаний з ХНХ, в яких експертним шляхом було встановлено наявність СПС [3-5]. Вік обстежених пацієнтів складав від 23 до 50 років, з них було 34 чоловіка (43,6%), 44 жінки (56,4%). Всі обстежені хворі постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [7]. Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти в залежності від частоти загострень були розподілені на дві групи по 39 осіб у кожній – першу (з рідкими загостреннями ХНХ, тобто до 2 рази на рік) та другу (з частими загостреннями хронічного запального процесу у ЖМ - 3 та більше рази на рік). Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю та стадією СПС.

Діагнози СП та ХНХ були встановлені у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатоточкове дуоденальне зондування) обсте-

ження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [9]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) – ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у сироватці крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. Наявність СПС було діагностовано на підставі клініко-імунологічних критеріїв, запропонованих проф. Г.М. Дранніком [3].

Оскільки можливим було наявність впливу імуноактивних препаратів на синтез NO в організмі, при лікуванні хворих з СП, сполученим з ХНХ на тлі СПС не використовували імуноактивні препарати.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки, у відповідності з протоколами дослідження, вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутаміл-траспептидази (ГГТП); показника тимолової проби [10]. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними. Для аналізу стану обміну NO вивчали вміст у крові хворих нітратів/нітритів (Н/Н), як кінцевих продуктів метаболізму оксиду азоту за допомогою реактиву Грісса відповідно до методу [8].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [18].

Отримані результати та їх обговорення. До початку лікування обстежені хворі на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС, скаржилися на тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті; у зв'язку з наявністю супутнього ХНХ вони погано переносили жирну або гостру їжу. У частини пацієнтів відмічалися також такі суб'єктивні симптоми як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, пониження працездатності та інші прояви помірно вираженого астено-невротичного регістрів. При об'єктивному дослідженні виявлялася наявність позитивних симптомів Кера та Мерфі, помірне збільшення розмірів печінки (у межах 2-5 см), субітеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича). У частини хворих відмічалася чутливість печінкового краю при пальпації. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини закономірним було помірне збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірність її луночільності; при наявності ХНХ – деформація ЖМ спайками або перетинками, потовщення та двоконтурність його стінки, наявність у порожнині ЖМ концентрованої жовчі (детриту) та нерідко зниження його скорочува-

льної (моторної) реакції на введення пробного сніданку (жовтки двох курячих яєць).

При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених (основної та зіставлення) до початку лікування відмічалися ідентичні зсуви з боку біохімічних показників, більш значні при сполученні водночас загострення як СП, так і ХНХ. Дійсно, в таких хворих мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 рази стосовно норми; $P < 0,05$); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази ($P < 0,001$), активність АЛАТ – в 4,6

рази ($P < 0,001$), АсАТ – в 5,2 рази ($P < 0,001$), ЛФ – в 2,8 рази ($P < 0,001$), показник тимолової проби – в 2,7 рази ($P < 0,001$), вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,5 рази ($P < 0,05$). Рівень сироваткового альбуміну в обстежених хворих був знижений у середньому в 1,3 рази ($P < 0,01$).

При проведенні біохімічних досліджень було встановлено, що до початку загальноприйнятого лікування у хворих на СП, получений з ХНХ на тлі СПС, які були під нашим наглядом, відмічалось підвищення концентрації Н/Н у крові, яке було більш виражено у хворих з наявністю частих загострень СП (табл. 1).

Таблиця 1. Концентрація Н/Н у крові хворих на СП, получений з ХНХ на тлі СПС, мкмоль/л ($M \pm m$)

Період обстеження	Групи хворих		P2
	перша (n=39)	друга (n=39)	
До початку лікування	13,6±0,12 P1<0,001	16,8±0,2 P1<0,001	<0,01
Після завершення лікування	10,2±0,12 P1<0,01	15,5±0,15 P10,001	<0,01
Через 1 місяць після виписки	8,9±0,1 P1>0,05	10,1±0,1 P1<0,01	<0,01
Норма	8,4±0,08 мкмоль/л		

Примітки: P1 характеризує розбіжності між кожним показником та нормою; P2 відображує розбіжності між відповідними показниками в групах хворих із частими та рідкими загостреннями ХНХ.

Дійсно, з таблиці видно, що вихідний рівень Н/Н у крові (до початку лікування) в групі хворих із наявністю рідких загострень ХНХ підвищувався в 1,53 рази відносно норми ($P < 0,001$), тоді як при частих загостреннях хронічного запального процесу у ЖМ цей показник був у середньому в 2 рази вище норми ($P < 0,001$). Різниця між концентрацією Н/Н у крові хворих цих обох груп також була статистично значуща (кратність розбіжностей складала 23,5%; $P < 0,01$). Отже, в цілому підвищення концентрації Н/Н в крові було більш значуще при частих загостреннях ХНХ у хворих на СП та наявністю СПС, що свідчить про більше підвищення синтезу NO макрофагами хворих.

При повторному обстеженні на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятих препаратів була відмічена тенденція до зниження вмісту Н/Н у крові, а саме при рідких загостреннях ХНХ у хворих на СП та наявністю СПС на 33,3% відносно вихідного рівня даного показника ($P < 0,05$) та при частих загостреннях цієї коморбідної патології в середньому лише на 8,4% ($P = 0,05$). Рівень Н/Н при цьому у осіб першої групи залишався в цей період дослідження в 1,2 рази вище норми ($P < 0,01$), та у пацієнтів другої групи – в 1,85 разів вище норми ($P < 0,001$). Отже, на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятих препаратів у хворих, в яких загострення СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС спостерігалось більш 3 разів за календарний рік, залишався значно підвищеним рівень Н/Н у крові, що свідчило про підвищений синтез оксиду азоту в організмі, та, можливо, про неповну завершеність запального процесу.

Третє дослідження рівня Н/Н у крові було проведено через 1 місяць після завершення лікування. При цьому було встановлено, що в першій групі пацієнтів даній показник знизився до верхньої межі норми ($P > 0,05$), тоді як серед хворих другої групи рівень Н/Н у крові складав (10,1±0,1) мкмоль/л, що було в середньому в 1,2 рази (на 20,2%) вище показника норми ($P < 0,01$).

Отже, отримані дані свідчать, що у осіб, в яких спостерігається частий розвиток загострень хронічного запального процесу у ЖМ і в період диспансерного нагляду зберігається підвищений рівень Н/Н у крові, що свідчить про стимуляцію продукції макрофагами оксиду азоту. Це дає підставу для висновку, що хворі, в яких спостерігається часті загострення хронічного запального процесу у ЖМ потребують проведення медичної реабілітації, спрямованої на ліквідацію ВІДС.

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити, що у хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС суттєво підвищується вміст Н/Н у крові, особливо при частих загостреннях хронічного запального процесу у ЖМ, що свідчить про активацію продукції оксиду азоту макрофагами. У хворих із рідкими загостреннями ХНХ протягом календарного року відмічається зниження концентрацій Н/Н у крові до моменту завершення курсу загальноприйнятого лікування, тоді як при частих загостреннях хронічного запального процесу у ЖМ цей показник залишається вірогідно підвищеним. Крім того, збереження підвищеного рівня Н/Н у крові хворих з частими загостреннями хронічного процесу у ЖМ в період диспансерного нагляду свідчить про необхідність проведення медичної реабілітації з використанням імунокорегуючих препаратів.

Висновки:

1. У хворих на СП, получений з ХНХ на тлі СПС, до початку лікування відмічалися скарги на тяжкість у правому підберез'ї, гіркоту або металевий присмак у роті; мабуть у зв'язку з наявністю супутнього ХНХ у фазі загострення або нестійкої ремісії вони погано переносили жирну та гостру їжу. У більшості пацієнтів зі сполученою патологією ГБС на тлі СПС відмічалися також такі суб'єктивні симптоми як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, пониження працездатності та інші прояви астеничного або астено-невротичного реєстрів. При об'єктивному дослідженні виявлялася наявність позитивних симптомів Кера, Мерфі, помі-

рне збільшення розмірів печінки (у межах 2-5 см), чутливість печінкового краю при пальпації, субітеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича).

2. При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених хворих (основної та зіставлення) до початку лікування мало місце вірогідне підвищення рівня загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 рази стосовно норми); вміст фракції прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази, активність АлАТ – в 4,6 рази, АсАТ – в 5,2 рази, ЛФ – в 2,8 рази, ГГТП – в 2,6 рази, показник тимолової проби – в 2,7 рази, вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,5 рази, рівень сироваткового альбуміну у хворих був знижений у середньому в 1,3 рази.

3. У хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, відмічається підвищення концентрації Н/Н у крові, більш значуще при частих загостреннях ХНХ, яке свідчить про посилення синтезу оксиду азоту в організмі. У середньому до початку лікування рівень Н/Н у крові хворих із рідкими загостреннями ХНХ підвищене у 1,6 разів відносно норми та при частих загостреннях ХНХ – в 2 рази ($P < 0,001$).

4. На момент завершення загальноприйнятого лікування відмічається тенденція до зниження концентрації Н/Н у сироватці крові хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, яка більш виражена при рідких загостреннях ХНХ, але при цьому даний показник залишається вірогідно вище норми – при частих загостреннях ХНХ в середньому в 1,85 разів ($P < 0,001$) та при рідких загостреннях хронічного запального процесу у ЖМ – в 1,2 рази ($P < 0,01$).

5. В періоді диспансерного нагляду концентрація Н/Н у сироватці крові хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, знижується до верхньої межі норми ($P > 0,05$), у той же час у осіб з частими загостреннями ХНХ зберігається вірогідне підвищення рівня Н/Н в середньому на 20,2% відносно відповідного показника норми ($P < 0,01$).

6. Перспективною подальших досліджень можна вважати вивчення можливого впливу метаболічно активних препаратів на обмін оксиду азоту у хворих на СП, сполучений з ХНХ на тлі СПС.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гипоксия и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.А. Монастырская, Б.В. Смирин, Е.Б. Манухина // Вестник РАМН. – 2004. - № 4. – С. 44-48.
2. Голиков П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева, И.А. Гавриленко // Бюл. экспер. биол. мед. – 2000. – № 7. – С. 6-9.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
4. Дранник Г.Н. Синдром повышенной утомляемости в клинической практике: клинико-эпидемиологические и иммунологические исследования / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2002.- Вип. 3 (45). - С. 124-126.
5. Дранник Г.М. Синдром підвищеної стомленості в практичній медицині / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків,

2003.- Вип. 1 (47).- С. 74-82.

6. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. – М.: Атмосфера, 2006. – 416 с.
7. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чулова, В.П. Ермоленко [и др.] // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – 33 – 35.
8. Синяченко О.В., Звягинцева Т.Д. Оксид азота в терапевтической практике. – Донецк: изд-во Юго-Восток Лтд, 2001. – 258 с.
9. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.]. – Київ, 2005. – 56 с.
10. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации // Под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
11. Філіпов Ю.О. Стеатоз печінки при захворюваннях жовчовивідних шляхів / Ю.О. Філіпов, Л.Я. Мельниченко, С.С. Ягмур // Гастроентерологія: міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2005. – Вип. 36. – С. 312 – 318.
12. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
13. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006 – 2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59.
14. Фролов В.М. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунология та алергологія. – 1998. – № 1. – С. 69 – 81.
15. Фролов В.М. Терапевтическая тактика при синдроме повышенной утомляемости на фоне хронических заболеваний гепатобилиарной системы / В.М. Фролов // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 1998.- Вип. 2. - С. 182-186.
16. Фролов В.М. Синдром повышенной утомляемости - патогенетические и клинические аспекты / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.- Київ; Луганськ; Харків, 2001.- Вип. 6 (38). - С. 195-199.
17. Фролов В.М. Нарушения обмена оксида азота в патогенезе синдрома повышенной утомляемости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Український медичний альманах. - 2005. - Том 8, № 4. - С. 94-96.
18. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.
19. Anggard E. Nitric oxide mediator, murderer and medicine // Lancet. – 1994. - Vol. 343. – P. 1199-1206.
20. Booble F.G. The treatment of chronic diseases of gallbladder / F.G. Booble, J.K. MacGregory // Gastroenterology. – 2006. – V. 11. – P. 1611 – 1620.
21. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshstein // Acta Medico. – 2006. - № 5. – P. 70-73.
22. Elwood D.R. Cholecystitis / D.R. Elwood // Surg. Clin. North. - 2008. - V. 88, № 6. – P. 1241- 1252.

Надійшла 30.11.2011 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін