УДК 612.176-085.322:582.46

М.Ю. Коломоєць, І.В. Дудка

РОЛЬ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У РОЗВИТКУ ШЛУНКОВО-СТРАВОХІДНОГО РЕФЛЮКСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ГІНКГО БІЛОБА

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: *гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, ендотелій, гемостаз, фібриноліз, гінкго білоба.*

Ключевые слова: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелий, гемостаз, фибринолиз, гинкго билоба.*

Key words: *gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary disease, endothelium hemostasis, fibrinolysis, Ginkgo biloba.*

У статті викладені результати дослідження функціонального стану ендотелію за умов поєднаного перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у динаміці лікування препаратом гінкго білоба. Встановлено, що індуковані загостренням ХОЗЛ індуцибельна NO-синтаза (iNOS) та гіперпродукція монооксиду нітрогену є передумовою розвитку шлунково-стравохідного рефлюксу, що, разом із синдромом гіперкоагуляції є важливими ланками потенціювання розвитку ендоскопічно позитивної ГЕРХ. Застосування гінкго білоба у комплексній терапії ХОЗЛ призводить до усунення клінічних симптомів ГЕРХ унаслідок відновлення тонусу нижнього стравохідного сфінктера (гальмування iNOS), підсилення мікроциркуляції у слизовій оболонці стравоходу (покращення реологічних властивостей крові, усунення гіперкоагуляції внаслідок підсилення факторів протизгортаючої системи та фібринолізу).

В статье изложены результаты исследования функционального состояния эндотелия при условиях сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) в динамике лечения препаратом гинкго билоба. Установлено, что индуктируемые обострением ХОБЛ индуцибельная NO-синтаза (iNOS) и гиперпродукция монооксида нитрогена является предпосылкой развития желудочно-пищеводного рефлюкса, что, вместе с синдромом гиперкоагуляции является важными звеньями потенцирования развития эндоскопически позитивной ГЭРБ. Применение гинкго билоба в комплексной терапии ХОБЛ приводит к устранению клинических симптомов ГЭРБ в результате возобновления тонуса нижнего пищеводного сфинктера (торможение iNOS), усиления микроциркуляции в слизистой оболочке пищевода (улучшение реологических свойств крови, устранение гиперкоагуляции в результате усиления факторов противосвертывающей системы и фибринолиза).

The paper presents the findings of an investigation of the endothelial functional state under conditions of a combined course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the dynamics of treating by means of the Ginkgo biloba medication. Inducible NO-synthase (iNOS) and nitrogen monoxide hyperproduction induced by COPD exacerbations have been found to be a precondition of the development of gastroesophageal reflux that is together with the syndrome of hypercoagulation are important components of potentiating the development of endoscopically positive GERD. The use of Ginkgo biloba in a course of multimodality treatment of COPD results in an elimination of the clinical symptoms of GERD owing to a renewed tonus of the lower esophageal sphincter (iNOS inhibition), enhanced microcirculation in the mucous tunic of the esophagus (improved rheological blood properties, hypercoagulation elimination due to intensified factors of the anticoagulant system of fibrinolysis).

Останнім часом зросла кількість досліджень, присвячених взаємообумовленості розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [1, 7, 8]. У низці ретроспективних досліджень [7, 8] встановлено вірогідний ризик розвитку ХОЗЛ у хворих на ГЕРХ (67%) та статистично вірогідну асоціацію між загостренням ГЕРХ і загостренням ХОЗЛ. Водночас, частим супровідним захворюванням, яке може істотно впливати на перебіг та прогресування ГЕРХ, є ХОЗЛ [1, 4, 6]. Згідно з літературними даними, у 60-80% хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ виявляють ГЕРХ [1, 7, 8].

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба – це хронічне рецидивуюче захворювання, зумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони зі спонтанним, або таким, що регулярно повторюється, закидом у стравохід шлункового або дуоденального вмісту, та розвитком характерних клінічних симптомів, і призводить до пошкодження слизової оболонки дистального відділу стравоходу [1]. Провідним патогенетичним механізмом, який лежить в основі ГЕРХ, є порушення функції нижнього стравохідного сфінктера (НСС) – непосмугованого м'яза дистального відділу стравоходу, який має специфічну автономну моторну діяльність, власну іннервацію, кровопостачання [5]. Ці особливості дозволяють виділити НСС як відособлене морфофункціональне утворення. Розслаблення НСС стимулюється блукаючим нервом через прегангліонарні холінергічні, постгангліонарні нехолінергічні та неадренергічні нервові волокна. Симпатична імпульсація посилює тонус НСС. Крім того, на міогенні властивості непосмугованих м'язів НСС впливають різні гуморальні фактори: гастрин, мотилін, гістамін, бомбезин, вазопрессин, простагландин (ПГ)-F_{2a}, α-адреноміметики, β-адреноблокатори, які підвищують тонус НСС, а секретин, глюкагон, холецистокінін, нейротензин, шлунковий гальмівний поліпептид, прогестерон, ПГ-Е1, ПГ-Е2, дофамін, β-адреноміметики, α-адреноблокатори знижують тонус НСС [5]. У спокої м'язеві волокна стравоходу перебувають у стані тонічної констрикції, при цьому в НСС створюється тиск від 10 до 30 мм рт. ст. (залежно від фази дихання). Під час ковтальних рухів, тонус м'язів НСС знижується і після проходження їжі в шлунок просвіт нижньої частини стравоходу закривається. Даний механізм діє у якості фізіологічного бар'єру для попередження закиду вмісту шлунку в стравохід. При ГЕРХ спостерігається гіпотонія або навіть атонія НСС, тиск рідко досягає 10 мм рт.ст. [7]. За умов супровідного ХОЗЛ шлунково-стравохідний рефлюкс (ШСР) може бути зумов-

© М.Ю. Коломоєць, І.В. Дудка, 2008

лений зростанням кількості епізодів релаксації НСС (унаслідок кашлю, наявності подовженого видиху, гіпоксії); минучого зростання внутрішньочеревного тиску (внаслідок підвищеного опору на видиху внаслідок бронхіальної обструкції, під час виконання форсованого видиху при проведенні спірографії – стрес-рефлюкс); а також стабільної релаксації НСС (гіпотонія НСС) – вільний рефлюкс, що зумовлений фоновим холінергічним, адренергічним дисбалансом [7, 8], а також низкою ще невідомих досі патогенетичних механізмів.

Провідним нейромедіатором автономної системи стравоходу є монооксид нітрогену (NO). Він забезпечує регуляцію тонусу НСС, зокрема його релаксацію за гуанілатциклазним механізмом [5]. Встановлено, що підвищений вміст нітратів та нітритів в їжі призводить до розслаблення НСС та змін конформаційної структури білків мембран клітин, у тому числі, епітелію стравоходу, і може сприяти розвитку ерозивного езофагіту і навіть виразок стравоходу. Крім того, у результаті метаболізму нітритів утворюється низка мутагенів, які можуть сприяти розвитку метаплазії (стравохід Барретта), так і розвитку новоутворень стравоходу [9]. Нещодавно було зроблено акцент на ролі нітрозитивного стресу в патогенезі загострень ХОЗЛ, підтвердженням якого є зростання концентрації нітрозотіолів, пероксинітриту та інших метаболітів NO у повітрі, що видихається [2, 10]. Підсилене утворення пероксинітриту внаслідок генерації NO активованою індуцибельною NO-синтазою (iNOS) альвеолярних макрофагагів є важливим аспектом ушкоджувальної дії та посилення інтенсивності запального процесу при ХОЗЛ [3]. На підтвердження цієї гіпотези також вказує зростання кількості нітротирозин-позитивних клітин (як результат збільшення формування нітриту та пероксинітриту) у харкотинні та бронхо-альвеолярному лаважі у хворих на ХОЗЛ [10]. Цей фактор, ймовірно, може сприяти розвитку ГЕРХ та прогресуванню у хворих на ХОЗЛ. Водночас, інтенсивність нітрозитивного стресу та активність iNOS, їх роль в патогенезі ГЕРХ, а також за умов асоціаії ГЕРХ та ХОЗЛ не вивчались. Не вивчалась також ефективність інгібіторів iNOS на перебіг ГЕРХ.

Саме тому, пошук невідомих раніше механізмів розвитку та прогресування ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ, адекватних способів корекції встановлених порушень складає актуальність нашого дослідження.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчити функціональний стан ендотелію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідною ГЕРХ, а також вплив комплексної терапії з включенням гінкго білоба на клінічний перебіг гастроезофагеальної хвороби, інтенсивність нітрозитивного стресу, функціональний стан ендотелію.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ. Обстежено 90 хворих на ХОЗЛ, у тому числі 30 пацієнтів із ендоскопічно позитивною неерозивною (ЕПН) ГЕРХ – 1-ша група, 30 – із ендоскопічно позитивною ерозивною (ЕПЕ) ГЕРХ – 2-га група та 30 хворих на ХОЗЛ без супровідної ГЕРХ – 3-тя група, віком від 37 до 63 років. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку. У всіх пацієнтів було діагностовано ХОЗЛ II-III стадії, середньої тяжкості у фазі загострення. Діагноз ХОЗЛ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, спірометричних, рентгенологічних критеріїв. Діагноз ГЕРХ встановлювали згідно з класифікацією Savary-Miller з модифікацією Carrison et al. (1996) керуючись рекомендаціями Генвальського (1997) та Монреальського (2005) консенсусів, а також рекомендацій Американської асоціації гастроентерологів (2006) – на підставі суб'єктивних симптомів, ендоскопічних критеріїв, інтраезофагеальної pH-метрії (зниження pH стравоходу до рівня менше 4,0 упродовж більше 5% від загального часу багатогодинного pH-моніторування (більше 1 год. при добовому pH-моніторуванні), або підвищення pH вище 7,0 – при потраплянні у стравохід дуоденального вмісту з домішками жовчі та панкреатичного соку). Для порівняння результатів лікування були сформовані 2 групи хворих, однорідні за віком, статтю, поширеністю змін слизової оболонки стравоходу (езофагіт), ступенем тяжкості загострення та стадією ХОЗЛ. Перша група (I, основна) – 15 осіб, які крім засобів традиційної базисної терапії ХОЗЛ (небулайзерна терапія β2-агоністами та холінолітиками, ацетилцистеїн, фенспірид), одержували омепразол по 20 мг 2 рази на добу та препарат гінкго білоба по 1 таблетці (40мг) 3 рази на добу впродовж 15 днів. Друга група (II, контрольна) – 15 осіб, яким проводили адекватну базисну терапію ХОЗЛ та з приводу супровідної ГЕРХ призначали лише омепразол (20 мг 2 рази в день) впродовж 15 днів.

Наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД) оцінювали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену – нітритів та нітратів (з реактивом Гріса), активністю iNOS (DRG) методом імуноферментного аналізу. Також вивчали антиадгезивну, антиагрегатну, антикоагулянтну та фібринолітичну активність ендотелію. Потенційну активність плазміногену (ПАП), вміст антитромбіну III (АТ III), сумарну фібринолітичну активність (СФА), неферментативну (НФА) та ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) вивчали з використанням стандартних наборів реактивів фірми „Danush Ltd" (м. Львів). Агрегаційну активність тромбоцитів (АгАТ) (спонтанну та індуковану АДФ (у кінцевій концентрації 1,0х10-6 моль/л) АгАТ) вивчали на аналізаторі агрегації тромбоцитів АР 2110 (ООО „СОЛАР-Україна", м.Харків) турбідиметричним методом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У 97,8% обстежених хворих на ХОЗЛ було встановлено наявність ЕД за істотним зростанням вмісту NO у крові у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$). Причому, як вказують дані, викладені в *табл. 1*, у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГЕРХ спостерігалося істотніше зростання вмісту NO у крові (у межах 70-90%), ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ (на 42%) ($p<0,05$).

Було також встановлено, що інтенсивність нітрозитивного стресу зростала за мірою поглиблення запального процесу слизової оболонки стравоходу (СОС). Так, у хворих на ХОЗЛ із супровідною ЕПН ГЕРХ вміст NO у крові перевищив показник у пацієнтів з ізольованим перебігом

© М.Ю. Коломоєць, І.В. Дудка, 2008

Таблиця 1

Показники функціонального стану ендотелію, факторів протизгортаючої та фібринолітичної системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідною гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та без неї (M±m)

Показник	ПЗО, n=20	ХОЗЛ (група 3), n=30	ХОЗЛ із ЕПН ГЕРХ (група 1), n=30	ХОЗЛ із ЕПЕ ГЕРХ (група 2), n=30
NO_x, ммоль/л	16,57±1,475	23,45±1,522*	28,13±1,121*/**	34,47±1,165*/**/***
iNOS, нмоль/хвхл	(n=10) 0,11±0,020	(n=15) 1,95±0,007*	(n=15) 2,29±0,019*/**	(n=15) 2,54±0,017*/**/***
ПАП, хв.	18,3±0,26	16,2±0,41*	15,7±0,38*	14,2±0,15*/**/***
Антитромбін III, %	95,50±2,014	76,10±7,387*	69,75±5,683*/**	64,38±3,247*/**
СФА, E_{440}/мл х год.	1,68±0,022	1,47±0,041*	1,29±0,007*/**	1,16±0,009*/**/***
НФА, E_{440}/мл х год.	0,48±0,018	0,66±0,040*	0,69±0,009*	0,76±0,007*/**
ФФА, E_{440}/мл х год.	1,20±0,025	0,81±0,007*	0,60±0,012*/**	0,41±0,005*/**/***
АгАТ спонтанна, %	2,10±0,123	5,32±0,146*	6,75±0,173*/**	7,53±0,217*/**/***
АгАТ індукована АДФ,%	21,32±1,451	37,45±1,120*	43,83±1,356*/**	51,45±1,120*/**/***

Примітки: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p<0,05$);
** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ без ГЕРХ ($p<0,05$);
*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ із супровідною ЕПН ГЕРХ ($p<0,05$).

ХОЗЛ на 19,9% ($p<0,05$), а у хворих на ХОЗЛ із супровідною ЕПЕ ГЕРХ – відповідно на 34,2% ($p<0,05$). Патологічна гіперпродукція NO ендотелієм легеневих судин, що сприяла розвитку нітрозитивного стресу, атонічній релаксації НСС та пошкодженню СОС у хворих на ХОЗЛ, ймовірно, виникла внаслідок індукції запальним процесом iNOS. Згідно з отриманими даними (табл. 1), активність iNOS у хворих на ХОЗЛ була істотно підвищена і зберігала вищезгадану закономірність: у хворих 3-ї групи перевищувала показник у ПЗО у 17,7 раза ($p<0,05$), 1-ї групи – у 20,8 раза ($p<0,05$), 3-ї групи – у 23,1 раза ($p<0,05$). Таким чином, саме через патологічну індукцію активності iNOS у хворих на ХОЗЛ виникає недостатність НСС та зростає потужність впливу факторів агресії (соляної кислоти, пепсину рефлюксату та зростання інтенсивності нітрозитивного стресу) із формуванням та прогресуванням ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

Водночас, було встановлено істотне порушення антиагрегаційної функції ендотелію за вірогідним зростанням показників спонтанної АгАТ ($p<0,05$) та індукованої АДФ агрегації тромбоцитів ($p<0,05$) у всіх хворих на ХОЗЛ (табл. 2). Слід зазначити, що ступінь гіперагрегації тромбоцитів у пацієнтів 2-ї та 1-ї груп спостереження вірогідно перевищував показники у пацієнтів 3-ї групи порівняння ($p<0,05$). Даний факт частково пояснює механізм розвитку ендоскопічно позитивної, у тому числі ерозивної, ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ з точки зору порушення мікроциркуляції у СОС. Подальший аналіз отриманих даних підтверджує цю гіпотезу. Зокрема, у хворих на ХОЗЛ було встановлено істотне зниження протизгортальної активності ендотелію – вірогідне зниження вмісту у крові АТ III: у хворих 3-ї групи на 20,3% у порівнянні з ПЗО ($p<0,05$), 2-ї групи – на 27% ($p<0,05$), 1-ї групи – 32,6% ($p<0,05$); зниженням фібринолітичної активності ендотелію (за зниженням ПАП у межах 12-25% ($p<0,05$), СФА – у межах 18-20% ($p<0,05$) та ФФА – у межах 32-35%, $p<0,05$) (див. табл.1). Проведені дослідження вказують на взаємообумовленість порушення функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ, розвитком та прогресуванням ГЕРХ.

Генерація нейтрофілами під час загострення ХОЗЛ значної кількості активних форм кисню та нітрогену та гіперпродукція NO ендотелієм унаслідок активації iNOS із прогресуючим ушкодженням ендотелію призводить до істотної ЕД, що супроводжується мозаїчними вазоспазмами та паретичною вазодилятацією судин малого кола кровообігу [10], істотними розладами плинності крові та підсилення процесів адгезії форменних елементів до судинної стінки. Зазначені обставини, ймовірно, відіграють вирішальну патогенетичну роль у розвитку ерозивних уражень СОС у хворих на ХОЗЛ.

Отримані результати дослідження в динаміці лікування та їх аналіз свідчать про те, що під впливом комплексної терапії з включенням гінкго білоба покращання самопочуття, зменшення ознак загострення ХОЗЛ та ГЕРХ (печії, дисфагії, одинофагії тощо), істотне підвищення якості життя у пацієнтів основної групи відзначалося значно раніше (на 4-5 день від початку лікування), ніж у хворих контрольної групи (з 10-12 дня). Також комплексна терапія, застосована у пацієнтів основної групи, сприяла вірогідному зменшенню кількості та тривалості епізодів шлунково-стравохідного рефлюксу – у 4,3 рази та 5,4 рази ($p<0,05$) відповідно, у той час, як у групі контролю після лікування ці показники зменшились лише у 2,2 та 2,5 рази ($p<0,05$) відповідно. Порівняльна ефективність запропонованої та стандартної терапії ГЕРХ відносно зменшення часу, впродовж якого pH стравоходу менше 4, на 5-й день вживання становить 34,8% на користь терапії, що включає гінкго білоба. Результати впливу гінкго білоба на динаміку ендоскопічних показників вказують на те, що за 15

© М.Ю. Коломоєць, І.В. Дудка, 2008

днів лікування у пацієнтів основної групи було досягнуто ремісії ендоскопічно позитивної ГЕРХ (повна відсутність гіперемії та ерозивних змін СОС) у 93,3% випадків, у той час, як у пацієнтів контрольної групи – лише у 66,7% (p<0,05).

Результати застосування селективного інгібітора iNOS, потужного протиоксиданта гінкго білоба, який є антигіпоксантом з ноотропними, нейропротекторними властивостями [3] у комплексній терапії хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГЕРХ основної групи вказують на те, що він здатен вірогідно зменшувати прояви нітрозитивного стресу вже через 15 днів лікування шляхом вірогідного усунення гіперпродукції NO у крові (на 37,5%, p<0,05), гальмування активності iNOS (на 35,7%, p<0,05); відновлювати антиагрегантні властивості ендотелію (зниження спонтанної АгАТ на 52% (p<0,05) та вірогідне зниження індукованої АгАТ на 49,8% (p<0,05)); підвищувати протизгортальну активність (вірогідне підвищення активності АТ III на 28,7% (p<0,05)) та фібринолітичну активність ендотелію (підвищення ФФА на 32% (p<0,05)) (*табл.2).* Водночас, у групі контролю зміни вищезазначених показників були невірогідні (p>0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Отже, застосування інгібіторів iNOS із протиоксидантними властивостями, призводить до припинення явищ нітрозитивного стресу, відновлення функціональної здатності ендотелію, покращення мікроциркуляції СОС і, як наслідок, усунення клінічних проявів ГЕРХ.

Таблиця 2

Показники функціонального стану ендотелію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідною гастроезофагеальною рефлюксною хворобою у динаміці лікування гінкго білоба (M±m)

Показник	Здорові	До лікування	Після лікування
NO_x, ммоль/л	16,57±1,475	29,91±0,908*	18,68±0,734**
iNOS, нмоль/хвхл	0,11±0,020	2,35±0,017*	1,51±0,009*/**
ПАП, хв.	18,3±0,26	14,2±1,08*	16,5±0,48*
Антитромбін III, %	95,50±2,014	68,97±5,169*	96,70±7,836**
СФА, E_{440}/мл х год.	1,68±0,022	1,48±0,028*	1,66±0,004**
НФА, E_{440}/мл х год.	0,48±0,018	0,69±0,035*	0,50±0,053**
ФФА, E_{440}/мл х год.	1,20±0,025	0,79±0,095*	1,16±0,037**
АгАТ спонтанна, %	2,20±0,123	7,32±0,246*	3,51±0,173*/**
АгАТ індукована АДФ, %	21,32±1,451	47,45±1,120*	23,83±1,356**

Примітка: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб, (p<0,05);
** - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05).

ВИСНОВКИ

1. Загострення хронічного обструктивного захворювання легень супроводжується активацією індуцибельної NO-синтази та істотною гіперпродукцією монооксиду нітрогену, що є передумовою розвитку шлунково-стравохідного рефлюксу.

2. Підсилення NO-залежної релаксації нижнього сфінктера стравоходу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, разом із встановленим дисбалансом агрегаційних властивостей крові, системи факторів коагуляційного гемостазу та фібринолізу, є важливими ланками потенціювання розвитку ендоскопічно позитивної ГЕРХ.

3. Застосування гінкго білоба у комплексній терапії ХОЗЛ призводить до усунення клінічних симптомів ГЕРХ унаслідок відновлення тонусу нижнього стравохідного сфінктера (гальмування iNOS), підсилення мікроциркуляції у слизовій оболонці стравоходу (покращання реологічних властивостей крові, усунення гіперкоагуляції та підсилення фібринолізу).

Перспективою подальших досліджень стане вивчення ймовірного впливу гінкго білоба на різні ланки нейро-ендокринної регуляції тонусу нижнього стравохідного сфінктера у хворих на ХОЗЛ із супровідною ГЕРХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Алексеева Е.П.* Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Е.П. Алексеева – Москва, 2006. – 24 с.

2. *Барабой В.А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой; под. ред. Ю.А. Зозули. – К.:Чернобыльинтеринформ, 1997. – 257 с.

3. *Дьяков І.М.* Донатори і стимулятори синтезу оксиду азоту / І.М. Дьяков, О.О. Губанова, А.А. Кривошип // Ліки. – 2002. – № 3–4. – С. 55–59.

4. *Колісник С.П.* Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: актуальні питання сучасної діагностики, лікування та профілактики / С.П. Колісник, В.М. Чернобровий // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 93–97.

5. *Осадчук М.А.* Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М.А. Осадчук, А.В. Калинин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. XVII, № 3. – С. 35–39.

6. *Юренев Г.Л.* Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (клиника, диагностика, лечение, профилактика): автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни», 14.00.47 «Гастроэнтерология» / Г.Л. Юренев. – Москва, 2007. – 47 с.

7. *Шмелев Е.И.* Хроническое обструктивное заболевание легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 5–9.

8. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD / Casanova C., Baudet J.S., del Valle Velasco M. [et al.] // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 23, № 6. – P. 841–845.

9. *Dedon P.C.* Reactive nitrogen species in the chemical biology of inflammation / Dedon P.C., Tannenbaum S.R. // Arch. Biochem. Biophys. – 2004. – Vol. 423, № 1. – P. 12–22.

10. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients / *Gerritsen W.B., Asin J., Zanen P.* [et al.] // Respir. Med. – 2005. – Vol. 99, № 1. – P. 84–90.

© М.Ю. Коломоєць, І.В. Дудка, 2008