

МІНЕРАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕННЯХ ПЕЧІНКИ У ВОЯКІВ АНТИТЕРОРИСТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ЛЕГКОГО І СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ

В.М. Шевага¹, М.Г. Семчишин², Б.В. Задорожна¹, А.М. Задорожний¹, І.С. Богдан³

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² ПАТ «Укрзалізниця» Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті, м. Львів, Україна

³ Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Стаття присвячена вивченню взаємозв'язку порушень метаболізму головного мозку при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) легкого і середнього ступенів тяжкості у вояків антитерористичної операції (АТО) зі змінами функції печінки шляхом визначення вмісту міді в сироватці крові, активності амінотрансфераз та ферменту церулоплазміну.

Після травми головного мозку в початковому періоді в ньому відбувається інтенсифікація обмінних процесів, яка викликає зміни метаболізму всього організму. Особливістю реакції мозку на травму є гостра запальна відповідь, при якій змінюється рівень нейромедіаторів, гормонів, вітамінів, мінералів та ферментів. Розлади функції печінки відбуваються внаслідок припинення регулюючого впливу центральної нервової системи (ЦНС) на її трофіку. Це призводить до розвитку циркуляторної гіпоксії та окисного стресу, при яких уражаються гепатоцити, порушується їх бар'єрна функція, підсилюється ацидоз, що супроводжується накопиченням метаболітів, зниженням кровотоку в мезентеріальних судинах, розвитком ендогенної інтоксикації з відкриттям шляхів для поступлення в мозок токсичних речовин. Паралельно в мозку ці патологічні процеси призводять до набряку-набубнявіння та порушення білкового, вуглеводного, жирового, мінерального та енергетичного обмінів. Згідно експериментальних досліджень доведено, що без нормалізації балансу мікроелементів, терапевтичні дії недостатні й безуспішні, бо деформований мінеральний обмін вносить свій вклад в патогенез захворювань та змінює фармакокінетику і фармакодинаміку ліків. Отже, оцінка стану мінерального гомеостазу повинна бути в основі диференціального діагнозу та лікування.

Ключові слова: печінка, черепно-мозкова травма, мідь, амінотрансферази, метаболізм, церулоплазмін.

МИНЕРАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПЕЧЕНИ У ВОИНОВ АНТИТЕРРОРИСТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

В.Н. Шевага¹, М.Г. Семчишин², Б.В. Задорожная¹, А.М. Задорожный¹, И.С. Богдан³

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого, г. Львов, Украина

² ПАО «УкрЖД» Львовская клиническая больница на железнодорожном транспорте, г. Львов, Украина

³ Военно-медицинский клинический центр Западного региона, г. Львов, Украина

Статья посвящена изучению взаимосвязи нарушений метаболизма головного мозга при черепно-мозговой травме легкой и средней степени тяжести у воинов антитеррористической операции (АТО) с изменениями функции печени путем определения уровня меди в сыворотке крови, активности аминотрансфераз и фермента церулоплазмينا.

После травмы головного мозга в начальном периоде в нем происходит интенсификация обменных процессов, которая вызывает изменения метаболизма всего организма. Особенностью реакции мозга на травму является острый воспалительный процесс, при котором изменяется уровень нейромедиаторов, гормонов, витаминов, минералов и ферментов. Расстройство функции печени происходит вследствие приостановки регулирующего влияния центральной нервной системы на ее трофику. Это приводит к развитию циркуляторной гипоксии и окислительного стресса, при которых повреждаются гепатоциты, нарушается их барьерная функция, усиливается ацидоз, что сопровождается накоплением метаболитов, снижением кровотока в мезентериальных сосудах, развитием эндогенной интоксикации с открытием путей для поступления в мозг токсических веществ. Параллельно в головном мозге эти патологические процессы приводят к отеку-набуханию и нарушают белковый, углеводный, жировой, минеральный и энергетический обмен. Согласно экспериментальным исследованиям доказано, что без нормализации баланса микроэлементов, терапевтические меры недостаточны и безуспешны, так как деформированный минеральный обмен вносит свой вклад в патогенез заболеваний и изменяет фармакокинетику и фармакодинамику лекарств. Таким образом, оценка состояния минерального гомеостаза должна быть в основе дифференциального диагноза и лечения.

Ключевые слова: печень, черепно-мозговая травма, медь, аминотрансферазы, метаболизм, церулоплазмин.

MINERAL HOMEOSTASIS IN FUNCTIONAL DISORDERS OF THE LIVER IN SOLDIERS OF ANTITERRORIST OPERATION WITH BRAIN INJURY OF MILD AND MODERATE SEVERITY

V.M. Shevaga¹, M.G. Semchyshyn², B.V. Zadorozhna¹, A.M. Zadorozhnyj¹,
I.S. Bogdan³

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² PJSC «Ukrainian Railway» Lviv Clinical Hospital on railway transport, Lviv, Ukraine

³ Military Medical Clinical Center of Western region, Lviv, Ukraine

The article is dedicated to the study of interconnection of brain metabolism impairment in craniocerebral injury of mild and moderate severity in soldiers of antiterrorist operation with changes in liver function by means of detection of copper content in blood serum, activity of aminotransferase and enzyme ceruloplasmin.

After brain trauma, intensification of metabolic processes occurs in the early period, which causes changes in metabolism of the entire body. The peculiarity of brain reaction to trauma is an inflammatory response, in which level of neuromediators, hormones, vitamins, minerals and enzymes changes. Liver function disorders occur due to cessation of regulating influence of the central nervous system (CNS) on its trophism. It results in the development of circulatory hypoxia and oxide stress, in which hepatocytes are affected, their barrier function is impaired, acidosis intensifies, which is accompanied by accumulation of metabolites, decrease of blood flow in mesenteric vessels, development of endogenous intoxication with opening of routes for entering of toxic substances into the brain.

At the same time, these pathological conditions result in swelling and disturbance of protein, carbohydrate, lipid, mineral and energy metabolisms. According to experimental investigations, it has been proved that therapy is not sufficient and successful without normalization of the balance of microelements, since deformed mineral metabolism contributes to pathogenesis of the diseases and changes pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs. Thus, estimation of the condition of mineral homeostasis should be basis for differential diagnosis and treatment.

Key words: liver, brain injury, copper, aminotransferase, metabolism, ceruloplazmin.

Вступ. У патогенезі розвитку функціональних порушень печінки провідну роль відіграють ендотоксикоз та мі-

кроелементні зміни [1-6]. Порушується мікроциркуляція, виникає гіпоксія, накопичуються продукти вільно ради-

кального окиснення, які незворотно інактивують ферменти, підвищують проникливість клітинних мембран [7]. В умовах ендотоксичної агресії на печінку відбувається скидання насиченої токсинами крові в систему кровообігу, що призводить до порушення основних метаболічних процесів організму, обумовлюючи розвиток печінкової енцефалопатії [8-10]. До причин порушення функції печінки можна віднести електролітний дисбаланс, холестаза, гостру абдомінальну патологію, опіки, механічну жовтяницю, надуживання алкоголю, харчові та екзогенні отруєння, прийом гепатотоксичних і нефротоксичних ліків, які викликають розвиток гепаторенального синдрому та травму мозку [11-16].

Оцінка вмісту церулоплазміну-мідь вмістимого білка крові, що володіє активністю фермента оксидази і приймає участь в транспорті міді, як клініко-лабораторного маркера, має діагностичне і прогностичне значення [17, 18]. Він є білком гострої фази запалення і природним оксидантним регулятором, що переносить кисень до тканин.

У даній статті розглянемо динаміку змін мікроелемента міді, амінотрансфераз та церулоплазміну в сироватці крові при черепно-мозковій травмі у вояків АТО, яка спричинена мінно-вибуховими снарядами, що й становитиме **мету нашого дослідження**.

Матеріал і методи. Проведено обстеження у 218 бійців АТО із – АсАТ – АлАТ. По ступеню тяжкості всіх обстежених ми розділили на три групи: 144 вояки перенесли струс головно-

го мозку, 60 бійців – забій головного мозку легкого ступеня і 14 бійців – забій головного мозку середнього ступеня тяжкості.

Вміст міді в сироватці крові досліджували щодобово на 1-2, 3-5, 7-10, 14-21 добу, через 1 і 3 місяці після травми методом атомної абсорбції на спектрофотометрі із використанням повітряно-ацетиленового полум'я. За допомогою біохімічних досліджень оцінювали активність амінотрансфераз (АсАТ і АлАТ) в сироватці крові бійців АТО і в групі контролю на 1 та 5 добу після травми і при виписці, а вміст церулоплазміну визначали на 1 добу і при виписці із стаціонару. Оскільки травму бійці зазнавали від вибухів мін і снарядів, то і поранення додатково посилювались дією вибухової хвилі та опіками (політравма), що обтяжувало їх стан і викликало виражені зміни лабораторних показників. Контрольну групу склали 20 добровольців, які в анамнезі перенесли черепно-мозкову травму, проте у них не виявлено неврологічного дефіциту.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані про вміст міді в сироватці крові в контрольній групі та у вояків АТО із черепно-мозковою травмою легкого та середнього ступенів тяжкості наведені в таблиці 1.

Аналіз динаміки змін вмісту міді у бійців АТО показав, що у всіх трьох досліджуваних групах вміст міді в сироватці крові був вірогідно вищим впродовж всього періоду спостереження, як по відношенню до референтних значень в осіб контрольної групи, так і між добами в кожній із груп ($p < 0,05$), а

Таблиця 1

Вміст міді (мкмоль/л) в сироватці крові у вояків АТО з мінно-вибуховою черепно-мозковою травмою легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому та проміжному періодах і в контрольній групі

Групи хворих із черепно-мозковими травмами	Мідь, мкмоль/л					
	1–2 доба	3–5 доба	7–10 доба	14–21 доба	через 1 місяць	через 3 місяці
Струс головного мозку n = 144	23,604 ± 0,020 p < 0,05	26,274 ± 0,004 p < 0,05	25,408 ± 0,009 p < 0,05	22,232 ± 0,012 p < 0,05	20,087 ± 0,005 p < 0,05	20,059 ± 0,009 p < 0,05
Легкого ступеня n = 60	24,546 ± 0,015 p < 0,05 p ¹ < 0,05	28,688 ± 0,011 p < 0,05 p ¹ < 0,05	27,529 ± 0,036 p < 0,05 p ¹ < 0,05	24,117 ± 0,023 p < 0,05 p ¹ < 0,05	22,832 ± 0,020 p < 0,05 p ¹ < 0,05	22,100 ± 0,046 p < 0,05 p ¹ < 0,05
Середнього ступеня n = 14	26,375 ± 0,040 p < 0,05 p ² < 0,05 p ³ < 0,05	29,136 ± 0,029 p < 0,05 p ² < 0,05 p ³ < 0,05	28,229 ± 0,037 p < 0,05 p ² < 0,05 p ³ < 0,05	26,251 ± 0,039 p < 0,05 p ² < 0,05 p ³ < 0,05	24,136 ± 0,022 p < 0,05 p ² < 0,05 p ³ < 0,05	22,740 ± 0,104 p < 0,05 p ² < 0,05 p ³ < 0,05
Контрольна група, n = 20	18,859 ± 0,278					

Примітки: p – по відношенню до рівня референтних значень у контрольній групі; p¹ – у хворих із струсом головного мозку (СГМ) по відношенню до хворих із струсом легкого ступеня; p² – у хворих із СГМ по відношенню до хворих із струсом середнього ступеня; p³ – у хворих із легким ураженням по відношенню до хворих із ураженням середнього ступеня.

також у порівнянні отриманих результатів між групами (p¹ < 0,05; p² < 0,05; p³ < 0,05). Найсуттєвіші різниці вмісту міді в сироватці крові були у вояків із забоем головного мозку легкого і середнього ступеня, меншими – із струсом головного мозку.

Результати дослідження амінотрансфераз (АсАТ і АлАТ) в сироватці крові бійців АТО і в контрольній групі відображені в таблиці 2.

П'ята доба при обстеженні бійців АТО нами визначена з урахуванням сучасних уявлень про патогенез черепно-мозкових травм, згідно з яким максимальне зростання метаболічних порушень в головному мозку припа-

дає на період 3-5 доби. Вояки із черепно-мозковими травмами легкого і середнього ступенів тяжкості на фоні алкогольної інтоксикації та із супутньою патологією в дослідження не включались, оскільки ці чинники суттєво впливають на результати біохімічного і мікроелементного досліджень.

Як видно із табл.2, вміст у сироватці крові АсАТ і АлАТ при поступленні бійців АТО на 1 добу був високим, незалежно від тяжкості травми. Найбільш значимі зміни активності амінотрансфераз мали місце у бійців із забоем головного мозку середнього ступеня, менш виражені – при легко-

Стан активності амінотрансфераз (АСТ, АЛТ) (мкмоль/л) в сироватці крові воїнів АТО і в групі контролю при ЧМТ залежно від важкості травми

Показники амінотрансфераз в досліджуваних групах	1-а доба	5-а доба	При виписці
Струс головного мозку, n=144:			
-АсАТ	4,50±0,14	4,30±0,12	4,10±0,08
-АлАТ	7,40±0,22, p<0,05	6,90±0,20	6,50±0,19
-коефіцієнт де Рітиса	0,49±0,02	0,49±0,02	0,48±0,01
Забій головного мозку, n=60:			
-АсАТ	4,70±0,14, p<0,05	4,50±0,14	4,10±0,12
-АлАТ	7,80±0,20, p<0,05	7,30±0,20, p<0,05	6,70±0,20
-коефіцієнт де Рітиса	0,50±0,02	0,49±0,02	0,48±0,01
Забій головного мозку середнього ступеня, n=14:			
-АсАТ	5,30±0,16, p<0,05	4,80±0,14, p<0,05	4,30±0,12
-АлАТ	7,90±0,24, p<0,05	7,40±0,22, p<0,05	6,90±0,20
-коефіцієнт де Рітиса	0,54±0,02	0,51±0,15	0,51±0,02
Контрольна група, n=20:			
-АсАТ		4,20±0,10	
-АлАТ		6,50±0,30	
-коефіцієнт де Рітиса		0,50±0,03	

Примітка: p<0,05 – вірогідні різниці в порівнянні з показниками групи контролю.

му ступені, а найменші зсуви активності амінотрансфераз ми спостерігали у бійців при струсі головного мозку. При струсі головного мозку на 5 добу показники суттєво не відрізнялись від даних контролю, а у хворих із забоєм головного мозку легкого та середнього ступенів ці дані змінювались і мали тенденцію до зниження. До моменту виписки активність амінотрансфераз повністю нормалізувалась при струсі головного мозку і забої легкого ступеня, а у бійців АТО із забоєм головного мозку середнього ступеня не відмітилось повної нормалізації цих даних. Коефіцієнт де Рітиса також залишався зниженим впродовж періоду спостереження у бійців АТО, як при легкому, так і при середньому ступенях тяжко-

сті черепно-мозкової травми, що вказує на знижену фільтраційну функцію печінки.

Церулоплазмін – білок, який транспортує мідь до тканин організму і йому належить важлива роль у підтриманні оксидантної рівноваги при оксидативному стресі, захищаючи клітинні мембрани від пошкодження. Дані про його вміст у сироватці крові бійців АТО із ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості наведені нами в таблиці 3.

Як видно із табл. 3, вміст церулоплазміну був істотно нижчий від контрольної групи на I добу у бійців АТО як при струсі так і при забої головного мозку середнього ступеня. Із зростанням тяжкості травми даний

Таблиця 3

Вміст церулоплазміну (мг/л) в сироватці крові бійців АТО із ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості і в групі контролю

Показники церулоплазміну	1-а доба	При виписці
СГМ, n=18	2,502±0,134	3,716±0,447
ЗГМЛС, n =12	2,175±0,213	3,096±0,361
ЗГМСС, n =10	1,803±0,185	2,715±0,261
Контрольна група, n =20	4,505±0,905	

показник мав тенденцію до різкого зниження. Найнижчим він був у бійців із забоем середнього ступеня, найвищим – при струсі головного мозку, проміжне значення займав при забої легкого ступеня. При виписці, на фоні лікування, вміст церулоплазміну зріс у всіх трьох групах обстежених бійців АТО, однак досягнув рівня норми лише при струсі головного мозку, а при забої головного мозку середнього та легкого ступеня залишався істотно нижчим. Згідно даних нашого спостереження, можемо зробити припущення, що при черепно-мозковій травмі із зростанням рівня міді в сироватці крові різко знижується вміст церулоплазміну.

Таким чином, черепно-мозкова травма, незалежно від тяжкості, є єдиним патогенетичним процесом, в основі якого лежать порушення механізмів саморегуляції та обмінних процесів у нервовій тканині. Ключовим біохімічним механізмом при ній є надлишок процесів активації перекисного окислення ліпідів в тканині мозку, який призводить до зниження еластичності й пошкодження клітинних мембран та змін активності мембранозв'язуючих ферментів і викликає оксидантний стрес. Внаслідок

цього в тканині мозку зростає вміст ненасичених жирних кислот, що призводить до гіпоксії мозку (підвищується вміст лактату). В результаті знижується активність ферментів антиоксидантного захисту, утворюються токсичні продукти, які порушують функцію гематоенцефалічного бар'єру, розвивається набряк мозкової тканини і порушується регуляція мозкового кровоплину. Відбувається зменшення концентрації білків, зокрема, мідьвмістимого білка церулоплазміну з активністю фермента оксидази, який слугує переносником кисню до тканин мозку, та відіграє роль у транспорті та обміні міді, попереджує процеси перекисного окислення ліпідів у мембрані клітин, сприяє збільшенню синтезу ендотелієм судин оксиду азоту, контролює NO-залежну вазодилатацію.

Можна припустити, що зростання концентрації міді на 3–5 добу в сироватці крові у воєнків АТО внаслідок мінно-вибухової мозкової травми легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому та проміжному періодах до максимальних значень відповідає рівню деструктивних процесів у клітинних мембранах, ступеню порушення внутрішньоклітинного метаболізму,

глибині розладів церебральної гемодинаміки та вираженості набряку – набубнявіння головного мозку. Наведені дані, на нашу думку, відповідають твердженню про те, що всі бійці із ЧМТ розглядаються потерпілими з прогресуючими метаболічними розладами. Відмічається виражена фазність цих змін з відсутністю повної нормалізації досліджуваного показника (концентрації міді в сироватці крові) до закінчення гострого і проміжного періодів легкої і середньої тяжкості черепно-мозкової травми, не дивлячись на клінічне одужання бійців. Цей факт свідчить про незакінченість патологічного процесу, що необхідно враховувати при лікуванні та реабілітації вояків із такими травмами. Зростання тяжкості бойової травми призводить до виражених змін вмісту міді в сироватці крові воїнів АТО і збільшення тривалості цих змін у часі від початку травматичного процесу, що вказує на порушення його гомеостазу при черепно-мозковій травмі і потребує комплексної терапії. Подальше вивчення ролі міді матиме, на нашу думку, лікувально-діагностичне і прогностичне значення та буде полягати у встановленні залежності його гомеостазу від перебігу та ступеня тяжкості черепно-мозкової травми. Порушення вмісту міді при черепно-мозковій травмі у бійців АТО дозволяє нам вважати даний мікроелемент маркером ураження головного мозку.

Ключову роль в обміні міді відіграє печінка. Мідь депонується в ній, зв'язується з ферментами (церулоплазміном – компонент фракції аль-

фа-глобулінів сироваткових білків), а при порушенні функціональної активності печінки в сироватці крові відбувається зростання власне фракції вільної міді. Ферменти в більшості знаходяться всередині клітини і з'являються в біологічних рідинах у великій кількості тільки після ушкодження органа. Отже, підвищення активності ферментів в сироватці крові є наслідком ушкодження органа, і чим тяжче ушкодження, тим більше ферментів поступає в кров.

Таким чином, у вояків АТО при черепно-мозковій травмі легкого і середнього ступенів тяжкості ми відмітили порушення функції печінки, із збільшенням проникливості клітинних мембран. Підвищений вміст вільної міді в сироватці крові призводив до порушення окисно-відновних процесів в ній та розвитку морфологічних змін в мозковій тканині, викликаючи токсичне ураження головного мозку, на що вказувало зниження рівня церулоплазміну. Значну роль у варіабельності вмісту церулоплазміну в крові мають також і екзогенні впливи, такі як інтоксикація, травма, стрес, що притаманні для зони АТО. Отже, рівень церулоплазміну і концентрація міді в сироватці крові мають клініко-діагностичне значення і можуть слугувати додатковими критеріями в діагностиці церебральної патології при ураженнях печінки.

Висновки

При бойовій мінно-вибуховій черепно-мозковій травмі легкого і середнього ступенів тяжкості у бійців АТО спостерігаються виражені зміни вмісту

міді в сироватці крові в гострому і проміжному періодах, які корелюють із ступенем тяжкості травми та її періодами.

Отримані дані свідчать про тісний зв'язок змін вмісту міді в сироватці крові із перебігом обмінних процесів в мозку та печінці при черепно-мозковій травмі і можуть бути основою для розробки патогенетично-обґрунтованої терапії та створення раціону харчування для воїнів АТО.

Печінкова дисфункція, як одна із компонентів ланцюга патогенезу черепно-мозкової травми, викликає ендогенну інтоксикацію та потребує невідкладної ефективної корекції по ліквідації метаболічних розладів і забезпечення енергопластичних потреб організму.

Лікування бійців АТО необхідно починати на ранніх етапах, одразу на полі бою, не чекаючи розвитку тяж-

ких незворотних порушень мозку та печінки при бойовій черепно-мозковій травмі, нормалізуючи мікроциркуляцію, проводячи корекцію електролітних і кислотно-основних порушень, активну детоксикацію печінки та патогенетичні методи очищення крові.

Перспективи подальших досліджень. Наявність порушень гомеостазу мікроелементів при черепно-мозковій травмі з виявленням дефіциту одних або надлишку інших, і ролі церулоплазміну в регуляції ангіогенезу, розвитку атеросклерозу, метаболічних процесах і при захворюваннях печінки буде поступово входити в медичну практику для формування нових складових схем комплексної терапії і для проведення ранньої діагностики.

Література

1. Барашков Г. Микроэлементы в теории и практике медицины / Г. Барашков, Л. Зайцева // – Врач. – 2004. - № 10. – С. 45 – 48.
2. Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
3. Москалев Ю.И. Минеральный обмен / Ю.И. Москалев. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
4. Скальный А.В. Микроэлементы для нашего здоровья / А.В. Скальный. – М.: Оникс – XXI век, 2003. – 238 с.
5. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение) / А.В. Скальный. – М., 2001. – 70 с.
6. Шано В.П. Синдром эндогенной интоксикации / В.П. Шано, Е.А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. - № 1 (25). – С. 35 – 41.
7. Зміни судин головного мозку у хворих на цироз печінки з проявами печінкової енцефалопатії / В.І. Русин, Є.С. Сірчак, О.І. Петричко, М.М. Івачевський // Український журнал хірургії. – 2011. - № 1 (10). – С. 77 – 83.
8. Зайцев И.А. Печеночная энцефалопатия: современное состояние проблемы / И.А. Зайцев // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2010. - № 2. – С. 73 – 78.
9. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis / Q. Jiang, X.H. Jiang, M.H. Zheng, Y.P. Chen // J. Gastroenterology and Hepatology. – 2009. - N 24 (1). – P. 9 – 14.
10. Деякі особливості психоемоційних змін у хворих на ниркову енцефалопатію / В.М. Шевага, А.В. Паенок, А.М. Задорожний, Б.В. Задорожна // Львівський клінічний вісник. – 2013. - №3 (3). – С. 14-17.

11. Голуб И.Е. Полиорганная недостаточность / И.Е. Голуб, Л.В. Сорокина, Е.С. Нетесин. – Иркутск: ИГМУ, 2011. – 25 с.
12. Дибиров М.Д. Особенности профилактики и лечения дисфункции печени и почек при остром панкреатите / М.Д. Дибиров, М.В. Костюченко, Ю.И. Рамазанова // Український журнал хірургії. -2011. - № 2 (11). – С. 40 – 44.
13. Исраилова В.К. Современные представления о печеночной недостаточности и методы их лечения / В.К. Исраилова, Г.К. Айткожин // Вестник КазНМУ. – 2012. - № 4. – С. 27.
14. Лейдерман И.Н. Современная концепция нутритивной поддержки при печеночной недостаточности различного генеза / И.Н. Лейдерман, И.Б. Хлынов, М.В. Чикунова // Вестник интенсивной терапии. – 2009. - № 1. – С. 57 – 61.
15. Задорожна Б.В. Динаміка змін вмісту міді в сироватці крові хворих із черепно-мозковою травмою легкого і середнього ступенів важкості в мирний час та у воєнних антитерористичній операції з мінно-вибуховою черепно-мозковою травмою в гострому та проміжному періодах / Б.В. Задорожна, В.М. Шевага, М.Г. Семчишин // Львівський клінічний вісник. – 2015. - №4 (12). – С. 14-18.
16. Семчишин М.Г. Динаміка змін вмісту міді в сироватці крові хворих з черепно-мозковою травмою легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах / М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожна // Клінічна та експериментальна патологія. - 2014. - Т.ХІІІ, № 3 (49). - С. 150-153.
17. Григорьев В.В. Значение меди, содержащейся в крови, для диагностики повреждения головного мозга / В.В. Григорьев, С.В. Можаяев, Н.А. Паничев // – Нейроанестезиология и интенсивная терапия. – 1991. - № 2. – С. 72 – 78.
18. Шевченко О.П. Клинико-диагностическое значение церулоплазмينا (лекция) / О.П. Шевченко, О.В. Орлова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. - № 7. – С. 23 – 33.