

Роль порушень біоенергетичного метаболізму у хворих з поєднаним перебігом хронічного холецистититу та гіпертонічної хвороби

Л.В. ЖУРАВЛЬОВА, д. мед. н, доцент; Л.Р. БОБРОННІКОВА; І.В. ЛЕТИК

/Харківський національний медичний університет/

Резюме

Роль нарушений биоэнергетического метаболизма у пациентов с сочетанным течением хронического холецистита и гипертонической болезни

Л.В. Журавлёва, Л.Р. Бобронникова, И.В. Летик

Обследовано 345 пациентов, в том числе с сочетанным течением хронического холецистита и гипертонической болезни. Установлены закономерности формирования морфофункционального состояния сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем при участии цитокинового звена иммунитета и системы антиоксидантной защиты. При нарушении аминокислотного обеспечения биоэнергетических процессов создают своеобразный метаболический «портрет» больных с сочетанным течением хронического холецистита и гипертонической болезни, особенности которого необходимо обязательно учесть при разработке патогенетически обоснованной системы клинического мониторинга и дифференцированной терапии.

Ключевые слова: хронический холецистит в сочетании с гипертонической болезнью, цитокины, антиоксидантная защита, аминокислоты.

Summary

The Role of Violations of Bioenergetics Metabolism at Patients with Associated Clinical Variant of Chronic Cholecystitis and Hypertension Kharkov National Medical University

L.V. Zhuravlyova, L.R. Bobronnikova, I.V. Letik

It was inspected 345 patients with the separated and associated clinical variant of chronic cholecystitis and hypertension. The regularity of forming of the morfo-functional condition of cardiovascular and hepatobiliary systems with participation of cytokine link of immunity and antioxidant activity system was determined. At violation of the amino acid providing of bioenergetics processes is created the original metabolic «portrait» of patients with associated clinical variant of chronic cholecystitis and hypertension. This specifics must be necessarily taken into account at the clinical monitoring and differential therapy development.

Key words: associated clinical variant of chronic cholecystitis and hypertension, cytokine, antioxidant activity, amino acid

Клінічний поліморфізм та особливості перебігу хронічного холецистититу (ХХ) та гіпертонічної хвороби (ГХ) визначаються комплексом взаємопов'язаних функціональних порушень жовчного міхура (ЖМ) та міокарду [8, 16]. Механічний стрес здатний активувати каскад молекулярних процесів за участі протеїнкінази з наступною експресією специфічних генів, що кодують синтез протеїнів у міоцитах та екстрацелюлярному матриці [5, 12]. Пусковим механізмом активізації генної експресії може бути електrolітний та амінокислотний дисбаланс, що спричинений деформацією іонних каналів під впливом зовнішнього тиску. Внаслідок активації «кардіальні» гени здатні реалізувати інформацію, що сприяє синтезу повільного ізоміозину U3, Na⁺-K⁺-АТФази, актину та міозину з низькою афінністю до натрію. Ізогенний зсув змінює активність синтезу натрійуретичного фактора та елементів ренін-ангіотензинової системи, знижує концентрацію Ca²⁺-АТФази саркоплазматичного ретикулума, щільність β-адренергічних рецепторів [4, 13, 14]. Клінічна реалізація метаболічних порушень при поєднаних клінічних варіантах (ПКВ) ХХ та ГХ відбувається на рівні окислювального гомеостазу, мікроелементного забезпечення і біоенергетичного обміну з порушенням функціонально-метаболічного континууму за загальними та специфічними проявами [1, 4, 9–11]. Загальним є функціональна декомпенсація фер-

ментативної ланки з порушенням міжклітинно-клітинних співвідношень метаболітів в еритроцитах та безпосередньо в епітеліальних клітинах, порушуючи їхній білково-енергетичний та елементний обмін, що може визначати перебіг поєднаної патології [7].

Мета дослідження – вивчити роль порушень біоенергетичного забезпечення метаболізму клітин у механізмах прогресування морфофункціональних змін жовчного міхура та міокарду у хворих з поєднаним перебігом хронічного холецистититу та гіпертонічної хвороби.

Матеріали та методи дослідження

В дослідження залучено 345 пацієнтів з ізольованими (ІКВ) та поєднаними клінічними варіантами (ПКВ) ГХ II стадії та ХХ. В процесі дослідження всі пацієнти були розподілені на групи: n₁=80 – хворі на ГХ II ст. у поєднанні з ХХ; n₂=60 – хворі на ГХ II ст.; n₃=205 – хворі на ХХ. Середній вік хворих склав 41,0±4,6 років. Контрольна група (n₀=30) була максимально співставна за віком і статтю обстежених хворих. Стандартне клінічне обстеження включало збір скарг, анамнезу життя і хвороби, об'єктивне обстеження, визначення трофологічного статусу за індексом маси тіла (ІМТ), згідно з рекомендаціями ВОЗ (1998). Наявність метаболічного синдрому

му (МС) визначали за критеріями Експертної комісії національної освітньої програми Adult Treatment Panel (АТР; США, 2001) [3]. При встановленні діагнозу ХХ користувалися МКХ-Х (1998), уніфікованою клініко-статистичною класифікацією хвороб органів травлення (2004). Діагноз ГХ встановлювали згідно з класифікацією ВООЗ/МТАГ (1993, 1996), Європейською асоціацією кардіологів (2003) та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (Є.П. Свіщенко, В.М. Коваленко, 2008) [3].

Вміст амінокислот в сироватці крові визначали методом хроматографії (А.А. Покровський, Н.Г. Усачова). Інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за концентрацією малонного діальдегіду (МДА) у сироватці крові та мембранах еритроцитів, згідно з рекомендаціями М.С. Гончаренко, А.М. Латиної [4]. Стан антиоксидантної системи (АОС) визначали за показниками вмісту пероксидази за методом Т.П. Попова, Л.П. Нейкової та каталази за методом Баха [9]. Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів фірми «Human» (Німеччина) [6]. Стан кальцієвого обміну оцінювали за вмістом загального та іонізованого кальцію в сироватці крові, загального кальцію в жовчі з використанням стандартних наборів «PLIVA-Lachema» (Чехія) [1]. Для визначення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та TNF- α використовували тест-системи «Immunotech», Франція [2, 10, 15]. Статистичні розрахунки виконували за допомогою пакету прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows.

Результати та їх обговорення

Синдромологічні особливості у хворих на ХХ у поєднанні з ГХ характеризувались метаболічними розладами, що більш ніж у половини пацієнтів (61,3%) проявлялись надлишковою масою тіла, в тому числі у 50,0% – ожирінням абдомінального типу, переважно І ступеню, яке спостерігалось в 2,3 рази частіше, ніж у хворих з ІКВ ГХ ($p < 0,001$) та в 2 рази – ніж при ІКВ ХХ ($p < 0,001$). У хворих з ПКВ та надлишковою масою тіла були встановлені порушення ліпідного спектра крові ($r = 0,57$; $p < 0,05$), що характеризувались зростанням у сироватці крові рівня загального ХС ($9,2 \pm 0,7$; контроль – $5,2 \pm 0,6$; $p < 0,001$) та ТГ ($3,2 \pm 0,6$; контроль – $0,92 \pm 0,12$; $p < 0,05$), збільшенням концентрації ХС ЛПНЩ ($6,6 \pm 0,7$, контроль – $3,1 \pm 0,5$; $p < 0,05$) при зменшенні рівня ХС ЛПВЩ ($0,40 \pm 0,1$; контроль – $0,92 \pm 0,2$; $p < 0,05$).

В процесі дослідження в обстежених хворих встановлено патологічні зміни амінокислотного складу сироватки крові, які супроводжувались зниженням вмісту незамінних амінокислот: лізину, валіну, лейцин-ізолейцину та метіоніну; частково замінних: аргініну та гістидину; замінних – аланіну (табл. 1).

Слід зазначити, що біохімічні зміни амінокислотного складу були значно виражені в групі з ПКВ у порівнянні з контролем (рисунк).

Так при ПКВ встановлено зниження відносно контролю: лізину на 50,0% ($p < 0,001$), що в 1,8 рази нижче, ніж при ІКВ ХХ ($p < 0,001$) та в 1,4 рази – ніж у хворих на ІКВ ГХ ($p < 0,001$) (див. табл. 1). При цьому зі зниженням його вмісту зменшувалась концентрація в сироватці крові іонізованого кальцію ($0,99 \pm 0,02$; контроль – $1,08 \pm 0,01$; $p < 0,001$; $r_{xy} = 0,44$; $p < 0,05$), що є цілком логічним, оскільки ця амінокислота забезпечує необхідне засвоєння кальцію. Рівень валіну мав лише тенденцію до зниження, майже однакову у хворих всіх груп.

Таблиця 1. Характеристика амінокислотного складу сироватки крові в обстежених хворих

Показник, од. виміру	Контроль-на група (n=30)	Групи хворих		
		I (n=80)	II (n=60)	III (n=205)
		<i>M\pmm</i>		
Лізин, ммоль/л	0,10 \pm 0,01	0,05 \pm 0,003***	0,07 \pm 0,004**/###	0,09 \pm 0,004###
Валін, ммоль/л	0,13 \pm 0,02	0,08 \pm 0,02	0,08 \pm 0,03	0,10 \pm 0,02
Лейцин-ізолейцин, ммоль/л	0,09 \pm 0,007	0,07 \pm 0,001**	0,08 \pm 0,02	0,08 \pm 0,005
Метіонін, ммоль/л	0,12 \pm 0,02	0,05 \pm 0,009**	0,07 \pm 0,01*	0,08 \pm 0,004*/###
Аргінін, ммоль/л	0,08 \pm 0,02	0,04 \pm 0,003*	0,06 \pm 0,03	0,06 \pm 0,004
Гістидин, ммоль/л	0,06 \pm 0,02	0,05 \pm 0,008	0,06 \pm 0,01	0,06 \pm 0,004
Аланін, ммоль/л	0,09 \pm 0,01	0,06 \pm 0,004**	0,07 \pm 0,005	0,09 \pm 0,007

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідність різниці між показниками хворих та осіб контрольної групи; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідність різниці між показниками хворих І та II або III груп.

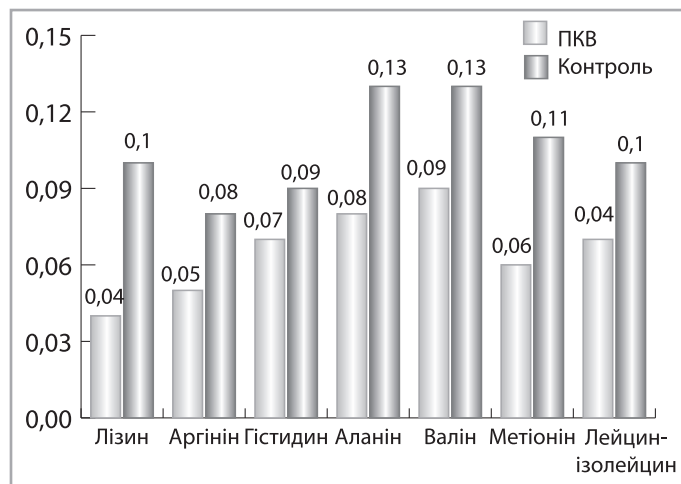


Рисунок. Характеристика амінокислотного балансу у хворих з поєднаними клінічними варіантами

Суттєве значення у формуванні та функціонуванні кардіоміоцитів надається розгалуженим амінокислотам лейцину та ізолейцину. Рівень цих амінокислот був достовірно зниженим на 22,3% лише при ПКВ і корелював з астено-вегетативними скаргами, зокрема, стомлюваністю ($r_{xy} = 0,40$, $p < 0,05$), дратівливістю ($r_{xy} = 0,49$, $p < 0,05$), що може бути обумовлено участю цих амінокислот у серотонінергічних реакціях.

Дефіцит метіоніну спостерігався у хворих всіх груп з найбільшим рівнем його зниження при ПКВ – на 41,7% ($p < 0,01$), що нижче в 1,6 рази, ніж при ІКВ ХХ ($p < 0,01$) та в 1,4 рази, ніж при ІКВ ГХ ($p > 0,05$). Враховуючи багатогранну роль цієї амінокислоти у множині фізіологічних процесів, в тому числі регуляції ліпідного обміну, стає зрозумілою зворотна асоціація вмісту метіоніну з ІМТ хворих з ПКВ ($r_{xy} = -0,74$, $p < 0,001$), ІКВ ГХ ($r_{xy} = -0,61$, $p < 0,001$) та ІКВ ХХ ($r_{xy} = -0,80$, $p < 0,001$), а також з ліпідним спектром крові. Так, у хворих на ПКВ

дефіцит цієї амінокислоти сприяє надлишковому накопиченню ТГ ($r_{xy} = -0,69$, $p < 0,001$) та порушенню транспорту ХС, на що вказує негативна кореляція вмісту метіоніну та β -ЛП ($r_{xy} = -0,50$, $p < 0,001$).

Аналогічні процеси відбуваються при недостатності аргініну, концентрація якого була зменшеною у пацієнтів з ПКВ вдвічі ($p < 0,05$), пряма корелювала з рівнем ХС ЛПВЩ ($r_{xy} = 0,75$, $p < 0,001$) та негативно – з рівнем ХС ($r_{xy} = -0,77$, $p < 0,001$), ТГ ($r_{xy} = 0,84$, $p < 0,001$), β -ЛП ($r_{xy} = -0,82$, $p < 0,001$).

Відомо, що ліпіди є одним з головних об'єктів активації цитокінової ланки. В цьому зв'язку вивчена цитокінова ланка регуляції метаболічних процесів в обстежених хворих. Характер змін цитокінового профілю в обстежених хворих представлений у таблиці 2, з якої видно, що активація системи цитокінів спостерігалась як при ІКВ, так і ПКВ у порівнянні з контрольною групою.

У пацієнтів з ПКВ у реалізації запального процесу з боку цитокінової ланки найбільшу активність проявляли ІЛ-1 β , концентрація якого зростала в 2,4 разу ($p < 0,001$) поряд з підвищенням вмісту ІЛ-6 – в 1,9 разу ($p < 0,01$), ІЛ-4 – в 1,8 разу ($p < 0,05$) та ФНП- α – в 1,5 разу ($62,16 \pm 3,20$; $p < 0,001$), який був вищим, ніж у хворих на ІКВ ГХ ($50,24 \pm 2,52$; $p < 0,05$). Підвищення рівня ФНП- α на 43,0% ($p < 0,01$) у хворих на ПКВ, пряма асоціація його рівня з ХС ($r_{xy} = 0,48$; $p < 0,05$) β -ЛП ($r_{xy} = 0,61$; $p < 0,01$) та зворотна кореляція з концентрацією ХС ЛПВЩ ($r_{xy} = -0,68$; $p < 0,001$) вказує на метаболічну обумовленість гіперактивності цитокінової ланки імунорегуляції. У хворих на ПКВ відмічено найбільше абсолютне підвищення показника ФНП- α в порівнянні з хворими на ІКВ ГХ ($p < 0,05$). Отже зміни, що відбуваються при ПКВ, сприяють активації ФНП- α , що слід вважати детермінантою дестабілізації функціонального стану гепатобіліарної та серцево-судинної систем. Недостатність аланіну була суттєвішою у пацієнтів з ПКВ, в яких він був зниженим на 33,4% ($p < 0,01$) та пряма корелював з підвищенням рівня ІЛ-4 та ІЛ-6 ($r_{xy} = 0,47$, $r_{xy} = 0,54$ відповідно; $p < 0,001$). В даному випадку як відповідь на зміни в цитокіновій ланці регуляції відбувається зниження амінокислот сироватки крові, які є регуляторами основних етапів біологічного життя будь-якої клітини організму і є модуляторами процесів проліферації, диференціації та апоптозу.

Таблиця 2. Цитокіновий профіль обстежених хворих (M \pm m)

Показник, од. виміру	Контрольна група (n=30)	Групи хворих		
		I (n=80)	II (n=60)	III (n=205)
ІЛ-1 β , пг/мл	38,2 \pm 5,8	92,2 \pm 9,3***	65,2 \pm 6,1**/#	67,0 \pm 6,1**/#
ІЛ-6, пг/мл	19,0 \pm 1,1	36,1 \pm 6,2**	22,6 \pm 1,0*/#	34,3 \pm 2,0***
ФНП- α , пг/мл	40,7 \pm 4,0	62,2 \pm 3,2***	50,2 \pm 2,5*/#	58,2 \pm 4,5**
ІЛ-4, пг/мл	43,2 \pm 2,5	79,1 \pm 2,3***	68,2 \pm 3,8***/##	52,4 \pm 1,2***/###

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідність різниці між показниками хворих та осіб контрольної групи; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – вірогідність різниці між показниками хворих I і II або III груп.

Таблиця 3. Характеристика системи антиоксидантного захисту в обстежених хворих

Показник, од. виміру	Контрольна група (n=30)	Групи хворих		
		I (n=80)	II (n=60)	III (n=205)
		M \pm m		
Пероксидаза, кмоль/хв/дм ³	281,3 \pm 5,3	187,5 \pm 3,26***	219,5 \pm 6,17***	243,8 \pm 3,1***
Каталаза, мг	16,41 \pm 0,36	12,12 \pm 1,45**	13,88 \pm 1,16*	15,1 \pm 1,3

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – вірогідність різниці між показниками хворих та осіб контрольної групи.

Відомо, що найбільшу значущість у процесах ензимної інактивації активних форм кисню надається реакціям, що каталізуються каталазою та глутатіонпероксидазою [15]. Тому саме їхня активність була вивчена в обстежених пацієнтів (табл. 3).

Як видно з представлених даних, у хворих на ПКВ встановлено зниження активності пероксидази в 1,5 разу ($p < 0,001$), тоді як при ІКВ ГХ – на 22,0% ($p < 0,001$), а при ІКВ ХХ – на 13,3% ($p < 0,001$) в порівнянні з контрольними значеннями. Активність каталази була достовірно зниженою лише у пацієнтів I групи на 26,2% ($p < 0,01$) та II – на 15,4% ($p < 0,05$). Недостатність аланіну пряма корелювала з факторами антирадикального захисту каталазою ($r_{xy} = 0,43$; $p < 0,01$) та глутатіонпероксидазою ($r_{xy} = 0,38$; $p < 0,05$). Це може бути пов'язано з тим, що дефіцит амінокислоти при взаємодії з прооксидантними сполученнями не дозволяє їй в повній мірі здійснювати природну антиоксидантну активність. Слід відмітити, що найбільш значущі зміни в амінокислотному складі встановлено у хворих з наявністю бактеріального чинника в ЖМ, що сприяє виникненню запального процесу у слизовій ЖКМ.

Формування поєднаного перебігу відбувається на тлі мембранно-клітинних дефектів і порушень транспорту через мембрану клітин катіонів Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Fe^{2/3+}, Ca²⁺, що призводить до зсування рівноваги між входом і виходом катіонів та порушенням амінокислотного балансу, що сприяє формуванню МС. Саме тому вивчено характер змін мікроелементного балансу у хворих з ПКВ за показниками вмісту в сироватці крові мікроелементів.

Мікроелементний склад сироватки крові був зміненим у хворих всіх груп, що виражалось недостатністю магнію, калію, цинку, заліза та надлишковим вмістом натрію. При цьому рівень магнію найсуттєвіше знижувався у пацієнтів з ПКВ на 29,8% ($p < 0,001$), трохи менше знижувався при ПКВ ГХ – на 25,4% ($p < 0,001$) та ІКВ ГХ – на 22,8% ($p < 0,001$), тобто у хворих на ІКВ ХХ вміст магнію був вищим, ніж при ПКВ ($p < 0,05$) (табл. 4).

Виявлений мікроелементоз в обстежених пацієнтів проявлявся також недостатністю цинку, зниження вмісту якого в сироватці крові спостерігалось у хворих всіх груп із найсуттєвішим зменшенням при ІКВ ГХ на 17,6% ($p < 0,01$), трохи меншим зменшенням – при ПКВ (14,7%) ($p < 0,05$) та ІКВ ГХ – на 12,0% ($p < 0,05$). В цілому така закономірність свідчить про те, що, недостатність цього біометалу відображується, перш за все, на окислювальному гомеостазі, що, можливо, пов'язано зі зниженням антиоксидантного захисту ферментативних систем, оскільки відомо, що цинк є складовою антирадикального ферменту супероксиддисмутази.

При дослідженні показників кальцієвого обміну в сироватці крові зміни концентрації як загальної фракції, так й іонізованої форми кальцію встановлені у 53,8% хворих I групи, 50,0% – II групи та 19,5% хворих на ІКВ ХХ і проявлялись гіпокальціємією (табл. 4). Як відомо, кальцій займає одне з ключових місць в процесах енергетичного і анаеробного метаболізму, іонного транспорту і взаємодії зі скорочувальними білками, а також в процесах метаболічного забезпечення скорочення і розслаблення м'язів [1].

Важливе значення у прогресуванні ПКВ має недостатність амінокислотного складу сироватки крові, наслідком якої сформувався цілий каскад патологічних процесів. Особливо це стосується незамінних амінокислот: лізину, лейцину-ізолейцину та метіоніну. Так, зниження вмісту лізину, який забезпечує необхідне засвоєння кальцію, сприяло зменшенню у сироватці крові іонізованого кальцію ($r_{xy} = 0,44$; $p < 0,05$). Недостатність лейцину та ізолейцину супроводжувалась астено-

Таблиця 4. Вміст мікроелементів у сироватці крові обстежених хворих

Показник, од. виміру	Контроль- на група (n=30)	Групи хворих		
		I (n=80)	II (n=60)	III (n=205)
		M±m		
Магній, ммоль/л	1,14±0,04	0,80±0,03***	0,85±0,02***	0,88±0,01***/#
Калій, ммоль/л;	4,40±0,01	3,79±0,01***	3,87±0,03***/#	4,42±0,12###
Натрій, ммоль/л	140,82±4,21	158,5±3,02***	152,55±3,20*	141,75±9,90
Цинк, ммоль/л	25,84±1,03	22,05±1,25*	21,30±1,12**	22,73±1,02*
Мідь, ммоль/л	16,04±2,93	15,98±3,12	15,85±4,42	16,0±5,64
Залізо, ммоль/л	17,89±1,03	15,34±0,004*	16,83±1,002	16,94±1,01
Загальний Са, ммоль/л	2,12±0,02	1,98±0,01***	1,97±0,01***	2,01±0,02***
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,08±0,01	0,99±0,02***	0,98±0,01***	1,06±0,008##

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідність різниці між показниками хворих та осіб контрольної групи; # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001 – вірогідність різниці між показниками хворих I та II або III груп.

вегетативними ознаками, що може бути обумовлено участю цих амінокислот у серотонінергічних реакціях. Внаслідок дефіциту метіоніну розвивалась дисліпідемія з надлишковим накопиченням

ТГ та порушенням транспорту ХС, яка підтримувалась дефіцитом частково замінної амінокислоти аргініну, концентрація якого була зменшеною у пацієнтів з ПКВ вдвічі (p<0,05).

Зменшення на 33,4% вмісту замінної амінокислоти аланіну у пацієнтів з ПКВ асоціювалось із недостатністю протизапальних ефектів ІЛ-4 та гальмуванням антиоксидантної активності каталази та глутатіонпероксидази, що може бути пов'язано з тим, що дефіцит амінокислоти при взаємодії з прооксидантними сполученнями не дозволяє їй в повній мірі здійснювати природну антиоксидантну активність.

Висновки

Виявлені закономірності формування морфофункціонального стану серцево-судинної та гепатобілярної систем за участі цитокинової ланки імунітету та системи оксидативного гомеостазу при порушенні амінокислотного забезпечення біоенергетичних процесів створюють своєрідний метаболічний «портрет» хворих з поєднаним перебігом хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби, особливості якого потребують обов'язкового урахування при розробці патогенетично обґрунтованої системи клінічного моніторингу та оцінки ефективності лікування таких хворих.

Література

1. Бут Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа / Г. Бут // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 4 (235). – С. 13.
2. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
3. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету / Методичні рекомендації робочої групи Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. – Київ. – 2008. – 40 с.
4. Карімов І.В. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І.В. Карімов // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 1. – С. 7–13.
5. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие / Под ред. А.В. Караулова. – М.: Мед. информ. агенство, 2002. – 651 с.
6. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения : руководство для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – [изд. 3-е]. – Питер : Санкт-Петербург, 2001. – 512 с. (Доп. серия : Практическая медицина).
7. Кулішов С.К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С.К. Кулішов, Є.О. Вороб'єв, Л.В. Соломатіна // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 4/60. – С. 53–55.
8. Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления / В.И. Кулинский // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 95–101.
9. Лушак В.І. Показники оксидативного стресу. Пероксиди ліпідів: методи / В.І. Лушак, Т.В. Багнокова, Л.І. Лужна // Український біохімічний журнал. – 2006. – № 6. – С. 113–120.
10. Beales I.L.P. Letter: Effects of proinflammatory cytokines on acid secretion / I.L.P. Beales // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 45, N2. – P. 289
11. Blake G.J. Novel clinical markers of vascular wall inflammation / G.J. Blake, P.M. Ridker // Circ. Res. – 2001. – Vol. 89. – P. 763-771.
12. Ganz P. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule / P. Ganz, J.A. Vita // Circulation - 2003. – Vol. 108, N 17. – P. 2049–2053.
13. Hall M. Acute stress affects heart rate variability during sleep / M. Hall, R. Vasko, D. Bugse et. al. // Psychosomat. Med. – 2004. – Vol. 66, № 1. – P. 56–62.
14. Kannal W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study / W. Kannal // Am. J. Hypertension. – 2000. – Vol. 13. – P. S3–S10.
15. Mehra V.C. Cytokines and cardiovascular disease / V.C. Mehra, V.S. Ramgolam, J.R. Bender // J. Leukoc. Biol. – 2005. – Vol. 78. – P. 805-818.
16. Rizk T.A. Familial acalculous gallbladder disease / T.A. Rizk // South Med J. – 2003. – Vol. 86. – № 2. – P. 183–186.