

УДК 616.366 – 002 – 089: 546.17

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО МОНООКСИДА АЗОТА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Судзальцев И.В., Боташева В.С., Мойсев П.Н., Демьянова В.Н.

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства
здравоохранения РФ», Ставрополь, e-mail: doctor03999@mail.ru

Основным видом операции при остром холецистите у больных до 60 лет является холецистэктомия. Практически вся послеоперационная летальность связана с операционными вмешательствами у больных старше 60 лет. В последние годы появились многочисленные сообщения о значительном снижении летальности при проведении больным «угрожаемой» группы в качестве первого этапа декомпрессионных, минимально инвазивных методов вмешательств на желчном пузыре под УЗ-наведением. После выполнения декомпрессии одни авторы не применяют антибиотики и другие агенты для санации полости желчного пузыря, считая, что главный фактор регресса воспаления – адекватный отток желчи, снятие гипертензии и улучшение кровоснабжения стенки желчного пузыря. Другие отмечают ускорение стихания воспаления при использовании дополнительных факторов. Данных о применении экзогенного монооксида азота в санации желчного пузыря с учетом его бактерицидных, улучшающих микроциркуляцию свойств, в доступной литературе мы не нашли, что и определило цель нашего исследования. Эксперимент проведен на лабораторных животных.

Ключевые слова: холецистэктомия, минимальноинвазивные вмешательства на желчном пузыре под УЗ-наведением, санация полости желчного пузыря, экзогенный монооксид азота

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF APPLICATION OF EXOGENOUS MONOXIDE OF NITROGEN IN HIURGICHESK TREATMENT OF SHARP CHOLECYSTITIS

Suzdaltsev I.V., Botasheva V.S., Mojsev P.N., Dem'janova V.N.

Stavropol State Medical Academy of the Ministry of Zdravokhraneny of the Russian Federation,
Stavropol, e-mail: doctor03999@mail.ru

Main type of operation at sharp cholecystitis at patients till 60 years is the holetsistektomiya. Practically all postoperative lethality is connected with operational interventions at patients is more senior than 60 years. In recent years there were numerous messages on considerable decrease in a lethality when carrying out by the patient of «threatened» group as the first stage of decompressive, minimalnoinvazivny methods of interventions on a gall bladder under OUSE – targeting. After decompression performance one authors don't apply antibiotics and other agents to sanitation of a cavity of a gall bladder, considering that the main factor of regress of an inflammation – adequate outflow of bile, removal of hypertension and improvement of blood supply of a wall of a gall bladder. Others note acceleration of a stikhaniye of an inflammation when using additional factors. Data on application of exogenous monoxide of nitrogen in sanitation of a gall bladder, taking into account its bactericidal properties improving microcirculation, we didn't find in available literature, as defined the purpose of our research. Experiment is made on laboratory animals.

Keywords: Holetsistektomiya, minimalnoinvazivny interventions on a gall bladder under OUSE – targeting, sanitation of a cavity of a gall bladder, exogenous monoxide of nitrogen

По данным Г.Ф. Шипилова, К.И. Мышкина и соавт., Ю.М. Дедерера и соавт., R.S. Chodoff, летальность больных до 60 лет при операциях на высоте приступа острого холецистита либо отсутствовала, либо составляла доли процента [5]. Практически вся послеоперационная летальность связана с операционными вмешательствами у больных старше 60 лет [3]. У пожилых людей послеоперационная летальность в «холодном» периоде в 5–10 раз меньше, чем в остром [6, 12]. В последние годы появились многочисленные сообщения о значительном снижении летальности при проведении больным «угрожаемой» группы в качестве первого этапа декомпрессионных вмешательств на желчном пузыре [2]. Декомпрессия быстро восстанавливает микроциркуляцию в стенке желчного пузыря

и способствует стиханию воспаления [4]. Радикальную операцию больным при такой тактике производят по выведении их из тяжелого состояния, чему в первую очередь способствует ранняя декомпрессия желчного пузыря [2, 11]. При этом удается купировать острый приступ холецистита и отодвинуть срок радикальной операции на более благоприятный период после стихания воспалительного процесса в желчном пузыре, проведенной полноценной предоперационной подготовки, коррекции сопутствующих патологических процессов. У части больных в связи с декомпенсацией функции жизненно важных органов дренирующее вмешательство становится окончательным.

По данным С.В. Михайлузова [9], направленная антибиотикотерапия приводит к тому, что уже на третьи сутки степень ми-

кробной обсемененности желчного пузыря снижалась более чем у половины больных в 2 раза. На пятые сутки желчь была практически стерильной у 9 из 10 пациентов. Аналогичные результаты в указанные сроки без внутрипузырного введения антибиотиков получены лишь в 16,6 и 43,3% наблюдений. Внутрипузырное введение антибиотиков и эффективная декомпрессия позволили ликвидировать воспалительный процесс в пузыре к 10–12 суткам после дренирования в 92,9% случаев.

Г.П. Шорох и соавт. помимо антибиотиков применяли внутрипузырное введение дважды в сутки 75 мг гидрокортизона. По их наблюдениям воспалительный процесс в зоне желчного пузыря и гепатодуоденальной связки обычно полностью купируется также в течение 10–12 суток.

По данным П.Г. Кондратенко и соавт., воспалительные изменения в стенке желчного пузыря и смежных с ним тканях исчезали в среднем к 5–6 суткам после декомпрессии и санации новокаином, хлоргексидином и диоксидином.

С целью улучшения проникновения лекарственных веществ в воспаленную ткань Д.А. Макара и соавт. применяли постоянный ток.

Л.К. Куликов и соавт. с хорошими результатами использовали пролонгированный внутрипузырный протеолиз иммобилизованным протеолитическим ферментом иммозимом.

Р.А. Нихинсон и соавт., М.А. Хамидов отмечают большую эффективность применения лазерного облучения в санации желчного пузыря, что позволяет ускорить стихание воспалительного процесса в среднем на 2,1 суток.

Данных о применении экзогенного монооксида азота в санации желчного пузыря, с учетом его бактерицидных, улучшающих микроциркуляцию свойств, в доступной литературе мы не нашли, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования – оценить эффективность применения экзогенного монооксида азота в санации желчного пузыря в условиях экспериментального холецистита.

Исходя из поставленной цели исследования, определены следующие задачи:

а) изучить динамику патоморфологических изменений в стенке желчного пузыря и печени в зависимости от вида и продолжительности санации в условиях экспериментального холецистита;

б) изучить динамику результатов бактериологического исследования содержимого желчного пузыря в зависимости от вида и продолжительности санации в условиях эксперимента.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены на собаках, так как гистологическое строение желчного пузыря у собаки и у человека примерно одинаково. Для исследования использовали собак без видимых признаков заболевания. При этом отбирали беспородных животных разного пола с массой тела 12–20 кг. Во время работы со всеми субъектами эксперимента полностью соблюдались требования Хельсинской конвенции о гуманном отношении к животным: на минимальном статистически значимом количестве субъекта эксперимента проводилось изучение максимального количества необходимых параметров, по мере необходимости животные выводились из эксперимента.

Для моделирования острого обтурационного холецистита обычно сочетают перевязку пузырного протока с введением в полость желчного пузыря микроорганизмов или же микроорганизмов и инородных тел. В качестве инородных тел используют стерильный речной песок, гранулы полиметилсилоксанового адсорбента, размельченные конкременты, удаленные у больных желчекаменной болезнью, стерильные стеклянные шарики. К сожалению, указанные модели не соответствуют задачам нашего эксперимента и имеют ряд недостатков: не позволяют моделировать гарантированную обтурацию пузырного протока; лигирование пузырного протока шелковой нитью может вызывать нарушение кровообращения в стенке пузыря за счет сдавления интрамуральных ветвей пузырной артерии и вены.

Экспериментальный обтурационный холецистит мы воспроизводили по методике И.В. Суздальцева (1992) с использованием управляемого обтуратора – резиновой манжетки из латексной резины.

Для изготовления манжетки мы использовали резиновые баллончики от пришедших в негодность отечественных интубационных трубок.

Методика моделирования острого обтурационного холецистита у собак заключается в следующем: в условиях операционной срединным разрезом вскрывается брюшная полость. После отсепаровки пузырного протока на небольшом расстоянии (3–6 мм) на него накладывается резиновая манжетка. Конец трубки от манжетки выводится через отдельный прокол в правом подреберье под кожу. Затем воздухом из шприца через трубку раздувается манжетка, которая эластично сдавливает пузырный проток. Нарушения внутривенного кровообращения при этом не наблюдается. В области дна желчного пузыря производится пункция и вводится 2 млрд микробных тел кишечной палочки штамма М-18. Место пункции ушивается кистетным швом. Лапаротомная рана ушивается. Через одни сутки животным выполнялась релапаротомия, оценивались макроскопические изменения желчного пузыря и прилежащих органов. Под визуальным контролем выполнялась чрезкожная чрезпеченочная холецистостомия по методике, аналогичной той, которая применяется у больных острым холециститом с той лишь разницей, что у пациентов она выполняется под ультразвуковым наведением. В послеоперационном периоде проводилась ежедневная санация полости желчного пузыря через холецистостому.

В зависимости от конкретных задач исследования все животные разделены на 2 группы.

1 серия (контрольная группа) – у 3 собак проводили ежедневную санацию желчного пузыря через

холецистостому стерильным физиологическим раствором и 0,05% водным раствором хлоргексидина в течение 3-х суток (1А группа), у 3 животных санация желчного пузыря аналогичным способом осуществлялась в течение 6 суток (1Б группа).

2 серия – у 3 собак (2А группа) ежедневно в течение 3 дней после санации желчного пузыря стерильным физиологическим раствором через холецистостому инсуффировали газовый поток, содержащий постоянную концентрацию экзогенного монооксида азота. Время экспозиции составляла 2 минуты, температура газового потока 40°C. Во 2Б группе санация желчного пузыря монооксидом азота проводилась в течение 6 суток.

Газовый поток с постоянной концентрацией экзогенного монооксида азота получали при помощи аппарата «Плазон» [1, 7, 8, 10, 13]. Изучали изменения в стенке желчного пузыря и прилегающей к нему ткани печени при различных сроках и видах санации желчного пузыря. Срок санации желчного пузыря в 3 и 6 дней определен нами в результате анализа литературных данных.

После вывoda животного из эксперимента производили аутопсию, оценивали патологоанатомические изменения в брюшной полости, выделяли желчный пузырь с прилежащей тканью печени для дальнейшего гистологического исследования. Удаленные желчные пузыри фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, из стенки пузыря во всю его длину вырезали полоски шириной 0,5–0,8 см, которые сворачивали в рулоны и заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 микрон окрашивали гематоксилином и эозином. Состояние желчного пузыря изучалось с использованием световой микроскопии.

Во всех группах производилось бактериологическое исследование пузырной желчи в начале эксперимента до введения микроорганизмов в полость желчного пузыря и по мере выхода животных из него. Животные не получали во время эксперимента противовоспалительного лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

У здоровых собак размеры желчных пузырей колебались незначительно. Длина их не превышала 3–4 см, а ширина – 1,0–1,8 см. Стенка желчного пузыря эластичная, толщиной 2–3 мм. Поверхность слизистой оболочки зеленоватая, мелко складчатая, бархатистая. Серозная оболочка матовая, слегка прозрачная.

В 1А группе у всех 3 животных выявлено наличие флегмонозного процесса в стенке желчного пузыря, паравезикулярные абсцессы и инфильтраты, выраженная дистрофия паренхиматозных органов. Желчный пузырь увеличен в размерах, длина его – $4,7 \pm 0,7$ см, ширина – $2,2 \pm 0,5$ см, стенка резко утолщена до 4–5 мм, отечная, инфильтрирована, легко рвется. Слизистая покрыта фибрином, участками некротизирована, в некоторых местах видны эрозии, язвы. Серозная оболочка неровная, темно-вишневого цвета, местами с буроватыми вкраплениями, покрыта желтоватым налетом.

В полости желчного пузыря имеется гнойная жидкость с примесью слизи.

Патогистологическая картина при этом следующая: в стенке желчного пузыря видны обширные кровоизлияния с геморрагической инфильтрацией тканей. Эпителий слизистой оболочки сгущен в просвет желчного пузыря в виде пластов. Строма слизистой оболочки инфильтрирована лейкоцитами. Со стороны серозной оболочки имеются участки отложения фибрина. В одном месте видно массивное отложение фибрина, который инфильтрирован гемолизированными эритроцитами. В ткани печени отек и тотальный некроз.

В 1Б группе у животных нижняя поверхность печени и желчный пузырь плотно спаяны с большим сальником, желудком, толстой кишкой. Желчный пузырь изменен по типу флегмонозного воспаления, увеличен в размерах, но не напряжен. Стенка желчного пузыря отечная, инфильтрирована, утолщена до 3–4 мм. Слизистая оболочка покрыта фибрином, серозная оболочка темно-вишневого цвета, покрыта желтоватым налетом.

Патогистологические изменения желчного пузыря менее выражены, чем у животных 1А группы, но еще сохраняются изменения по типу острого флегмонозного воспаления, крупные и мелкие кровеносные сосуды расширены, полнокровны. Очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек всех слоев стенок пузыря. Слизистая оболочка сохранена на одну треть, на остальном протяжении разрушена, слущена в просвет желчного пузыря, видны остатки дна желез. В сохранившейся части эпителиальные клетки с выраженными дистрофическими изменениями, с некробиозом и некрозом некоторых клеток. Выраженный отек всех слоев, диффузная инфильтрация лейкоцитами стромы слизистой оболочки, подслизистого и мышечного слоев. В мышечном слое встречаются острые абсцессы: некроз мышечных волокон с формированием тканевого детрита, накопления гнойного экссудата.

В серии 2А при вскрытии животных был отмечен умеренный слипчатый процесс в подпеченочном пространстве. Желчный пузырь не напряжен, длина – $4,0 \pm 0,2$ см, ширина – $1,8 \pm 0,1$ см, стенка желчного пузыря умеренно утолщена до 3–4 мм. При гистологическом исследовании имелся диффузный умеренный отек стенки желчного пузыря, небольшие очаги кровоизлияний. Строма слизистой оболочки умеренно инфильтрирована лейкоцитами. Эпителий слизистой оболочки с дистрофическими изменениями, много бокаловидных клеток,

отмечено повышенное слизееобразование. В ткани печени при этом отмечается умеренный отек, дистрофические изменения гепатоцитов.

В серии 2Б при аутопсии животных в подпеченочном пространстве спаечный процесс не выражен, желчный пузырь увеличен в размерах незначительно, длина $4 \pm 0,3$ см, ширина — $1,8 \pm 0,2$ см, стенки утолщены незначительно, толщина в среднем 1 мм, сосуды умеренно инъецированы. При гистологическом исследовании стенки желчного пузыря, слизистая оболочка атрофична, складок почти нет, эпителий атрофирован, клетки кубической формы. В небольших сохранившихся складках отмечается повышенное слизееобразование. Мышечная оболочка почти отсутствует, воспалительных элементов также нет. В околопузырной клетчатке отмечается отек, полнокровие сосудов, периваскулярные очаговые кровоизлияния, очаговые скопления лимфоцитов — гистологическая картина острого катарального холецистита. В ткани печени отмечается умеренный межбалочный отек, обширные кровоизлияния, дистрофические изменения гепатоцитов.

Бактериологическое исследование пузырной желчи во всех четырех сериях, взятой во время операции до введения микроорганизмов в полость желчного пузыря, указывало на ее стерильность. Повторное бактериологическое исследование содержимого желчного пузыря по мере выхода из эксперимента выявило рост кишечной палочки у собак 1А и 1Б групп и отсутствие роста микроорганизмов в содержимом желчного пузыря у животных 2Б группы.

Выводы

1. При сочетании обтурации пузырного протока в течение 48 часов с введением в полость желчного пузыря 2 млрд микробных тел кишечной палочки штамма М-18 во всех случаях у животных развивался острый флегмонозный холецистит.

2. Санация полости флегмонозного желчного пузыря через холецистостому в эксперименте 0,05% водным раствором хлоргексидина в течение 3–6 суток не купирует флегмонозного воспаления в отличие от санации желчного пузыря экзогенным монооксидом азота, который эффективно вызывает регресс воспаления к 6 суткам.

3. Патоморфологические изменения в печени при остром экспериментальном холецистите варьируются от серозного гепатита до полного некроза и зависят от тяжести воспалительного процесса в желчном пузыре, что в свою очередь связано с эффектив-

ностью различных вариантов санации желчного пузыря через холецистостому.

4. Бактериологическое исследование содержимого желчного пузыря при остром флегмонозном экспериментальном холецистите показало, что для полного ингибирования микрофлоры при санации 0,05% водным раствором хлоргексидина недостаточно 6 суток, тогда как инсуффляция газового потока, содержащего экзогенный монооксид азота в течение такого же периода приводит к полной стерилизации.

5. Полученные экспериментальные данные позволяют апробировать предложенный метод санации желчного пузыря в клинике у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском при остром стабильно-обтурационном холецистите.

Список литературы

1. Абакумова О.Ю., Цветкова Т.А., Шехтер А.Б. Воздействие экзогенного оксида азота на клеточные культуры фибробластов и клеток невриномы // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. — М., 2001. — С. 40–43.
2. Васильева А.А. Малоинвазивные хирургические вмешательства в двухэтапном лечении больных острым холециститом и высокой степенью операционного риска // Материалы III Конгресса Ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова. — М., 2001. — С. 237–238.
3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Особенности хирургической тактики при остром холецистите у больных старческого возраста // Хирургия. — 2001. — № 9. — С. 18–19.
4. Использование малоинвазивных технологий в лечении желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста / Е.Ю. Евтихова, С.Ю. Сорокин, Р.М. Евтихов, В.В. Золотухин // Анналы хир. гепатол. — 2002. — № 1. — С. 107–108.
5. Жуков Б.Н., Борисов А.И., Стаханов О.И. Инструментальная билиарная декомпрессия у лиц в возрасте старше 60 лет // СамГУ — Естественно научная серия. — 2006. — № 4. — С. 44.
6. Ившин В.Г., Лукичев О.Д. Малоинвазивные методы декомпрессии желчных путей. — Тула, 2003. — 182 с.
7. Воздействие экзогенного оксида азота, полученного при помощи аппарата «Плазон» на систему ранаевых макрофагов / Г.С. Кротовский, А.М. Зудин, И.Г. Учкин, А.А. Тарковский, А.Г. Мсесов // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. — Мю, 2001. — С. 45–47.
8. Марахонич Л.А., Москаленко В.И., Пекшев А.В. Использование воздушно-плазменных и NO-содержащих газовых потоков в военно-полевой хирургии // Инфекция в хирургии — проблема современной медицины: сборник тезисов 3-й Всеармейской конференции с международным участием. — М., 2002, 30 окт-1 ноября, 2002. — С. 20–21.
9. Нестеренко Ю.А., Михайлулов СВ., Тронин Р.Ю. Чресфистульная санация желчного пузыря при остром холецистите у пожилых и стариков // Клиническая геронтология. — 2003. — № 9. — С. 108–109.
10. Изучение влияния экзогенного оксида азота, генерируемого аппаратом «Плазон» на рост микроорганизмов invitro / А.М. Шулуто, И.В. Ряпис, Ю.А. Крюгер, А.Н. Кузнецов // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. — М., 2001. — С. 43–45.

11. Akinci D., Akhan O., Ozmen M., Peynircioglu B., Ozkan O. Outcomes of percutaneous cholecystostomy in patients with high surgical risk // Tani. Girişim. Radyol. – 2004. – № 4. – P. 323–32.

12. Bakkaloglu H., Yanar H., Guloglu R., Taviloglu K., Tunca F., Aksoy M., Ertekin C., Poyanli A. Ultrasound guided percutaneous cholecystostomy in high-risk patients for surgical intervention // World. J. Gastroenterol. – 2006. – № 12. – P. 7179.

13. Fiorucci S. NCX-100, a NO releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 8897–8902.

References

1. Abakumova O.Ju., Cvetkova T.A., Shehter A.B. Vozdejstvie ekzogenogo oksida azota na kletochnye kul'tury fibroblastov i kletok nevrinomy. // NO-terapija: teoreticheskie aspekty, klinicheskij opyt i problemy primenenija ekzogenogo oksida azota v medicine. M., 2001, pp. 40–43.

2. Vasil'eva A.A. Maloinvazivnye hirurgicheskie vmeshatel'stva v dvuhjetapnom lechenii bol'nyh ostrym holecistitom i vysokoj stepen'ju operacionnogo riska // Materialy III Kongressa Asociacii hirurov imeni N.I. Pirogova. M. 2001. pp. 237–238.

3. Gostishhev V.K., Evseev M.A. Osobennosti hirurgicheskoy taktiki pri ostrom holecistite u bol'nyh starcheskogo vozrasta // Hirurgija. 2001. no. 9. pp. 18–19.

4. Evtihova E.Ju., Sorokin S.Ju., Evtihov P.M., Zolotuhin V.V. Ispol'zovanie maloinvazivnyh tehnologij v lechenii zhelchnokamennoj bolezni ulicpozhilogo istarcheskogo vozrasta // Annal'hir. gepatol. 2002. no. 1. pp. 107–108.

5. Zhukov B.N., Borisov A.I., Stahanov O.I. Instrumental'naja biliarnaja dekompressija u lic v vozrastestarshe 60 let // SamGU – Estestvennonauchnaja serija. 2006. no.4. pp. 44.

6. Ivshin V.G., Lukichev O.D. Maloinvazivnye metody dekompressii zhelchnyh putej. Tula. 2003. 182 p.

7. Krotovskij G.S., Zudin A.M., Uchkin I.G., Tarkovskij A.A., Msesov A.G. Vozdejstvie jekzogenogo oksida azota, poluchennogo pripomoshhi apparata «Plazon» na sistemu ranevyh makrofagov. NO-terapija: teoreticheskie aspekty, klinicheskij opyt i problemy primenenija jekzogenogo oksida azota v medicine. Moskva, 2001, pp. 45–47.

8. Marahonich L.A., Moskalenko V.I., Pekshev A.V. Ispol'zovanie vozdušno-plazmennyh i NO-soderzhashih gazovyh potokov v voenno-polevoj hirurgii. Infekcija v hirurgii – problema sovremennoj mediciny Sbornik tezisev 3-j Vsearmejskoj konferencii s mezhdunarodny muchastiem. M., 2002, 30 okt-1 nojabrja, 2002, pp. 20–21.

9. Nesterenko Ju.A., Mihajlusov S.V., Tronin R.Ju. Chresfistul'naja sanacija zhelchnogo puzyrja pri ostrom holecistite u pozhilyh istorikov // Klinicheskaja gerontologija. 2003. no. 9. pp. 108–109.

10. Shulutko A.M., Rjapis I.V., Krjager Ju.A., Kuznetsov A.N. Izuchenie vlijaniya jekzogenogo oksida azota, generiruemogo apparatom «Plazon» na rostmikroorganizmov in vitro. // NO-terapija: teoreticheskie aspekty, klinicheskij opyt i problemy primenenija jekzogenogo oksida azota v medicine. Moskva, 2001, pp. 43–45.

11. Akinci D., Akhan O., Ozmen M., Peynircioglu B., Ozkan O. Outcomes of percutaneous cholecystostomy in patients with high surgical risk // Tani. Girişim. Radyol. 2004. no. 4. pp. 323–32.

12. Bakkaloglu H., Yanar H., Guloglu R., Taviloglu K., Tunca F., Aksoy M., Ertekin C., Poyanli A. Ultrasound guided percutaneous cholecystostomy in high-risk patients for surgical intervention // World. J. Gastroenterol. 2006. no. 12. pp. 7179.

13. Fiorucci S. NCX-100, a NO releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. pp. 8897–8902.

Рецензенты:

Чернов В.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Ростов-на Дону;

Бондарь Т.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой физико-химических основ медицины и клинической лабораторной диагностики, Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 07.03.2013.