

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Ефремов Л.И. Черкашова Е.А., Лазебник Л.Б.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Звенигородская Лариса Арсентьевна

111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Патогенез атеросклероза изучается уже более ста лет, однако до сих пор единого мнения по этому вопросу не существует. За это время специалисты прошли путь от представлений об атерогенезе как следствии избыточного содержания в пище холестерина до сложных теорий патогенеза атеросклероза. На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза является дислипидемия. При атерогенной дислипидемии происходят выраженные дисбиотические изменения кишечника, следствием которых являются эндотоксемия, бактериальная транслокация и нарушение функций печени. Несомненным является тот факт, что печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии, одновременно являясь и органом-мишенью, что приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В настоящее время НАЖБП является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, это ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски. Поэтому при лечении атерогенной дислипидемии статинами и фибратами целесообразно назначение гепатопротекторов. Выбор гепатопротекторов зависит от стадии НАЖБП.

Ключевые слова: атерогенная дислипидемия; неалкогольная жировая болезнь печени; дисбиоз; гиполипидемическая терапия.

SUMMARY

The pathogenesis of atherosclerosis has been studied for over a hundred years, but so far no consensus on this issue doesn't exist. During this time, experts have gone from ideas of atherogenesis as a consequence of excess cholesterol in the diet to complex theories of the pathogenesis of atherosclerosis. Today generally accepted that one of the major risk factor for cardiovascular disease and atherosclerosis is dyslipidemia. When atherogenic dyslipidemia occur expressed disbiotic changes intestine and lead to endotoxemia, bacterial translocation and impaired liver function. The undoubted fact is that the liver plays an important role in the development of atherogenic dyslipidemia, and also is the target organ, which leads to the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Currently, NAFLD is a major risk factor for cardiovascular disease, it limits the possibility of adequate lipid-lowering therapy, increasing cardiovascular risk. Therefore, in the treatment of atherogenic dyslipidemia with statins and fibrates useful purpose hepatoprotectors. Choosing hepatoprotectors depends on the stage NAFLD.

Keywords: atherogenic dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease; dysbiosis; hypolipidemic therapy.

Сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, окклюзивные заболевания периферических артерий) — наиболее частая причина заболеваемости, смертности и инвалидизации населения индустриально развитых стран. В основе всех этих заболеваний лежит единый патологический

процесс — атеросклероз. С тех пор как было введено понятие атеросклероза и по настоящий момент вопрос о причинах развития этого заболевания остается во многом неясным и противоречивым, несмотря на интенсивное его изучение, особенно в последние десятилетия. Многочисленные эпидемиологические и популяционные исследования, проведенные

в течение последнего полувека, вполне справедливо сконцентрировались на изучении факторов риска, патогенеза атеросклероза и его клинических осложнений [1–3]. Многие исследователи признают его полиэтиологическим заболеванием, отмечая при этом, что в возникновении атеросклероза повинны алиментарные, гормональные, нейрогенные, генетические и различные другие факторы [4; 5].

В настоящее время атеросклероз определяют как хроническую системную воспалительную реакцию организма на фоне дислипидемии и дисфункции липидрегулирующих систем печени [6]. К настоящему времени получили неоспоримое право на существование несколько концепций атерогенеза, но ни одна из существующих теорий не в силах исчерпывающе объяснить развитие данного заболевания и его осложнений, они не конкурируют между собой, а дополняют друг друга в определенных пределах. Объединяющим звеном всех теорий является нарушение липидного обмена с формированием атерогенной дислипидемии [7–11].

Из многочисленных гипотез прошлого о сущности патогенеза этого заболевания следует отметить прежде всего комбинационно-инфильтрационную теорию Н. Н. Аничкова (1915) и С. С. Халатова. Основное положение этой теории — без холестерина нет атеросклероза. А. Л. Мясников рассматривал атеросклероз как системное поражение, результат нарушения кортико-висцеральной регуляции белково-жирового, особенно холестерина обмена, которым способствуют алиментарные условия. Дальнейшие исследования позволили прийти к выводу, что повышение уровня холестерина не является единственным нарушением липидного обмена, ответственным за развитие заболевания, и фраза «без холестерина нет атеросклероза» в настоящее время должна звучать иначе: «без атерогенных гиперлипидемий (дислипидемий) нет атеросклероза» [7; 8]. Ряд исследователей указывают на роль органов пищеварения в патогенезе атеросклероза [12; 13]. В 1907 году было первое упоминание И. И. Мечникова о роли дисбиотических нарушений в процессах старения и атерогенеза. А. И. Арчаков подчеркивал роль дисбиоза в патогенезе атерогенной дислипидемии. Ю. В. Конев описал эдотоксин-индуцированный механизм атерогенеза [14]. Наконец в 2003 году Л. Б. Лазебник [12] в образной форме указал на первопричину атеросклероза, которая, по мнению автора, «является порождением больного гепатоцита». При этом постулируется, что в анализируемой ситуации в качестве наиболее частой болезни гепатоцита выступает описанная в 1980 году Людвигом неалкогольная жировая болезнь печени (в виде стеатогепатоза и стеатогепатита) [15]. Таким образом, идентификация первопричины атерогенной дислипидемии и атеросклероза может быть осуществлена с помощью предложенной Л. Б. Лазебником гепатоцеллюлярной теории.

Несомненным является тот факт, что печень играет важную роль в развитии атерогенной

дислипидемии. В норме в печени синтезируется и метаболизируется большая часть липопротеидов (ЛП). Биосинтез и распад липидов в организме контролируется печенью с помощью механизма обратной связи: избыточное поступление в печень липидов тормозит их синтез, а недостаточное — усиливает. Холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) и другие липиды после всасывания в кишечнике транспортируются к периферическим тканям и печени с помощью хиломикронов (ХМ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Затем эти транспортные частицы расщепляются ЛП-липазой сосудистой стенки, а их остатки (ремнанты ХМ и ЛППП) метаболизируются гепатоцитом через рецепторный механизм [16]. В норме около половины ЛПОНП в гепатоците превращаются в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), которые, являясь основной транспортной формой ХС, регулируют его обмен [17]. ЛПНП удаляются из кровотока путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Установлено [18], что 75% рецепторов к ЛПНП находятся на мембране гепатоцитов. Активными центрами ЛПНП-лиганда являются белки апоВ-100 и апоЕ. Гепатоциты метаболизируют ЛПНП до ХС [19; 20], который вместе с желчью поступает в кишечник и выводится из организма. Из нижних отделов кишечника около 97% желчных кислот абсорбируется и возвращается в печень (энтерогепатическая циркуляция) [18; 19; 21; 22].

При длительной высокой концентрации ХС в плазме крови нарушается липорегуляторная функция клеток печени. Прежде всего происходит ингибирование синтеза ЛПНП-рецепторов на мембранах гепатоцитов. При этом в гепатоцитах возникает избыток внутриклеточного ХС, который блокирует активность гена, ответственного за синтез ЛПНП-рецепторов [16; 18; 23]. Показано, что рецепторы к ЛПНП находятся на поверхности не только гепатоцитов, но и клеток макрофагально-моноцитарного ряда, в том числе и купферовских клеток, с помощью которых регулируется альтернативный путь метаболизма избытка ЛПНП — через их окисление [17; 24]. Оказалось, что избыток ЛПНП и ХС [17] при задержке их клиренса печенью начинает с помощью моноцитов, макрофагов, гепатоцитов и сосудистого эндотелия преобразовываться в модифицированные частицы — м-ЛПНП. В результате м-ЛПНП в интима сосуда запускают процесс атерогенеза [20; 25], а макрофаги при этом превращаются в липоидные пенные клетки с нарушенной функциональной активностью. Модифицированные ЛПНП распознаются специальными рецепторами, расположенными на поверхности макрофагов («скавенджер»-рецепторы), эндотелиоцитов и гепатоцитов, но не подвергаются в них дальнейшему окислению.

Таким образом, при развитии дислипидемии наступает нарушение кооперативного взаимодействия липорегуляторных функций клеток печени. В свою очередь, вследствие многообразия выполняемых

печенью функций собственно она и определяет тяжесть атерогенной дислипидемии.

По современным представлениям, нарушения функции печени при дислипидемии проявляются в виде НАЖБ [12; 27–30]. Понятие НАЖБП четко очерчено и представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую: жировую дистрофию печени (стеатоз); жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессии и исходом в цирроз печени (ЦП)). НАСГ как вторая стадия развития заболевания опасна своим переходом в ряде случаев в ЦП и рак печени (в 60–80% наблюдений ЦП неясной этиологии развивается из нераспознанного НАСГ).

Патогенез НАСГ до конца не изучен. Существующая модель патогенеза НАСГ — теория «двух толчков» — объединяет известные факторы риска стеатогепатита. При нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени — теория «первичного толчка». Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) — оксидативный стресс — теория «второго толчка». Теория «второго толчка» несет ответственность за появление стеатогепатита, в связи с чем имеет более важное клиническое и прогностическое значение. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, считаются нарушенные функции внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, — ПОЛ, секреция цитокинов [27; 28].

Одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ, является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника.

До настоящего времени необоснованно мало внимания уделяется значению микробной экологии желудочно-кишечного тракта в реализации физиологических функций и патологических нарушений печени при дислипидемии. Микрофлора желудочно-кишечного тракта и печень неразрывно взаимодействуют в процессах детоксикации организма. Снижение детоксикационной функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта, связанной с микробиологическими нарушениями различного генеза, увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений [31].

При дисбалансе микробиологии желудочно-кишечного тракта увеличение пропорции потенциально патогенных грамотрицательных бактерий ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов бактерий — липополисахаридного комплекса грамотрицательных бактерий. Последние, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения,

а затем через воротную вену в печень, вызывают повреждения гепатоцитов или потенцируют неблагоприятные действия других токсикантов. Эндотоксины повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободнорадикального окисления, инициируют апоптоз, стимулируют выработку цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции — комплемента, вазоактивных медиаторов, факторов активации тромбоцитов, гистамина, факторов коагуляции и оксида азота. Последний медиатор наделен главными патологическими полномочиями при формировании эндотелиальной дисфункции в любых ситуациях [32; 33].

Все патогенные эффекты эндотоксинемии в гепатоцитах при дисбиозе опосредуются через непаренхиматозные клетки печени, к которым относятся клетки Купфера, эндотелий синусоидов, клетки Ито (жиронакапливающие клетки) и pit-клетки. Эту систему клеточных элементов, выстилающих капилляры печени, принято называть ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) печени. Функционирование этой системы прямо зависит от микроэкологии толстой кишки и деятельности гепатоцитов [34–36].

Стимулированные эндотоксином клетки РЭС печени вырабатывают большое количество различных цитокинов. При этом происходит торможение активности монооксигеназ [37] в гепатоцитах, нарушается сложная кооперация клеток РЭС гепатоцитами, что в итоге приводит к замедлению гидролиза эфиров холестерина в печени и их выведения вместе с холестерином в желчь. Повышенное поступление липополисахаридов эндотоксинов, кроме непосредственного влияния на обмен холестерина, опосредованно, через ту же РЭС печени, нарушает суммарный синтез белка гепатоцитами, при этом в них обнаруживаются поврежденные мембраны и дегенерация органелл [34]. Повреждение печени связано с высокой концентрацией эндотоксинов и медиаторов, синтезированных клетками РЭС в ответ на эндотоксинемия. Гепатоциты под контролем цитокинов, вырабатываемых клетками РЭС, продуцируют протеазы различной специфичности. На этом фоне снижается синтез желчи, уменьшается концентрация желчных кислот в кишечнике, формируются условия для большего размножения грамотрицательных бактерий в кишечнике и увеличения эндотоксемии, уменьшается связывание эндотоксинов и грамотрицательных бактерий клетками РЭС печени. Иначе говоря, синусоидальные клетки и гепатоциты в своем взаимодействии связаны как структурно, так и функционально. Их функции, осуществляемые по принципу дублирования и взаимной поддержки, контролируют метаболизм липидов, белков, биогенных аминов, цитокинов



и т.д. Кооперативные связи синусоидальных клеток, определяющих внутрипеченочный гомеостаз, подчинены «обслуживанию» гепатоцита, осуществляющего основные специализированные функции печени [7; 34]. Следовательно, одну из основных ролей в развитии морфофункциональных изменений печени играет ее РЭС, действующая в тесной кооперации с гепатоцитами и микрофлорой желудочно-кишечного тракта. Из вышеизложенного следует, что в результате нарушения в системе микробиот — хозяин происходит активация «ударного» ферментативного аппарата бактерий и высвобождение эндотоксинов. Последние, повреждая эпителий илеоцекального отдела кишечника, в значительной мере нарушают метаболизм желчных кислот в цикле их энтерогепатической циркуляции, что приводит в итоге к дислипопроотеидемии.

Итак, эндотоксемия ведет к депрессии РЭС, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению содержания модифицированных форм липопротеидов в крови. Кроме того, дисбиотические сдвиги в кишечнике сопровождаются повышенной деконъюгацией желчных кислот, образованием их токсичных солей и повышением реабсорбции до 100%. В результате синтез желчных кислот уменьшается, а метаболизм печени переключается на синтез холестерина [38]. Таким образом, создается порочный круг: нарушение микроэкологии

кишечника, накопление эндотоксинов — нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот — нарушение функции печени — нарушение обмена липидов — нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) — нарушение обмена липидов — поддержание (или усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза [39; 40].

Исходя из вышеизложенного, кишечная микрофлора представляет собой сложный метаболический орган, подобный печени, дефекты функционирования которого приводят к серьезным нарушениям здоровья. При атерогенной дислипидемии происходят выраженные дисбиотические изменения кишечника, следствием которых являются эндотоксемия, бактериальная транслокация и нарушение функций печени.

В свете современных знаний о механизмах реализации патогенеза нарушений липидного обмена становится очевидным, что печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии, одновременно являясь и органом-мишенью, что приводит к развитию НАЖБП. В связи с этим НАЖБП следует рассматривать как один из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В свою очередь при лечении атерогенной дислипидемии НАЖБ ограничивает возможности проведения адекватной гиполлипидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски.

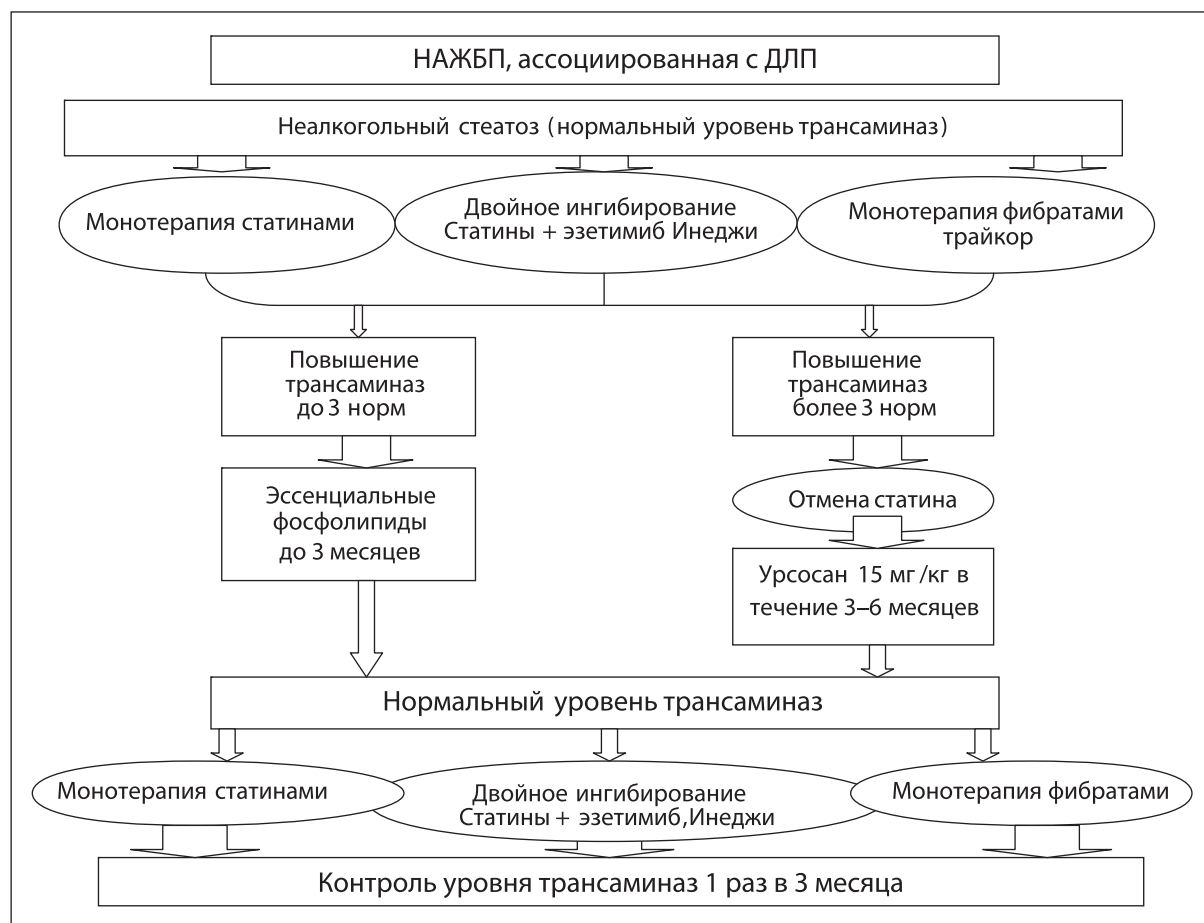


Рис. 1. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП в стадии стеатоза

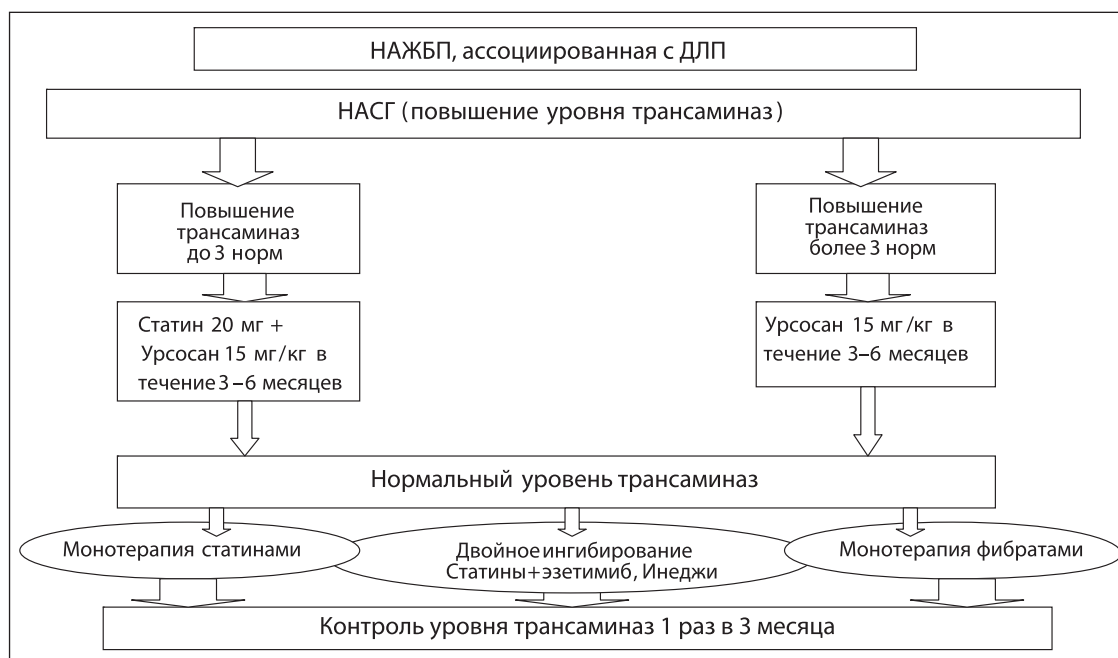


Рис. 2. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП в стадии стеатогепатита

В связи с этим при лечении атерогенной дислипидемии статинами и фибратами целесообразно назначение гепатопротекторов. Выбор гепатопротекторов зависит от стадии НАЖБП. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразна комбинация гиполипидемической терапии с эссенциальными фосфолипидами (рис. 1). При НАЖБП в стадии неалкогольного стеатогепатита необходимо сочетать прием препаратов, снижающих ХС, с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (рис. 2). У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии в достижении целевых уровней

ХС-ЛПНП и снижении побочных эффектов гиполипидемических препаратов лучшей является комбинация статинов с ингибитором абсорбции ХС — эзетимибом. При изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты. В комплекс гиполипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики), что является очевидным при лечении и профилактике заболеваний, ассоциированных с атерогенной дислипидемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А. Н. Атеросклероз // Превентивная кардиология / Под ред. Косицкого Г. И. — М.: Медицина — 1987. — С. 239–316.
2. Wilson P. W. F., D'Agostino R. B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // Circulation — 1998. — Vol. 97. — P. 1837–1847.
3. Lloyd-Jones D. M., Larson M. G., Beiser A. et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease // Lancet — 1999. — Vol. 353. — P. 89–92.
4. Арутюнов Г. П. Лечение атеросклероза: актуальные вопросы стратегии и тактики // Клини. фарм. и терапия. — 1999. — № 8. — С. 34–38.
5. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2002. — № 3. — С. 4–8.
6. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease // Am. Heart J. — 1999. — Vol. 138. — P. 419–420.
7. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. — СПб.: Питер, 1999. — 512 с.
8. Константинов В. О. Липиды, липопротеиды и ишемическая болезнь сердца // Сиб. кардиол.: Сб. тез. IV научно-практ. конф. по актуальн. вопр. кардиологии. — Красноярск, 1999. — С. 42–53.
9. Аксенов В. А., Тиньков А. Н. Новые практические рекомендации по коррекции гиперхолестеринемии АТР III — научно обоснованный алгоритм снижения коронарного риска // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2002. — № 2. — С. 87–95.
10. Кухарчук В. В. Нарушение липидного обмена: подходы к профилактике и терапии // Вестник РАМН. — 2003. — № 1. — С. 61–64.
11. Halpern M. J. Lipids and atherosclerosis // Mol. Aspects. Med. — 1995. — Vol. 16. — P. 509–710.
12. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — С. 183.
13. Звенигородская Л. А., Самсонова Н. Г., Мельникова Н. В., Черкашова Е. А. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Эксперим. и клин. Гастроэнтерол. — 2010. — № 7. — С. 25–33.
14. Конев Ю. В., Лазебник Л. Б. Метаболизм эндотоксина в организме и его роль в процессе инволюции // Клини. герантол. — 2009. — Т. 15, № 1. — С. 39–46.
15. Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // Mayo Clin. Proc. — 1980. — Vol. 55. — P. 434–438.
16. Beisiegel U. Lipoprotein metabolism // Eur Heart J. — 1998. — Vol. 19, suppl. A. — A20–23.
17. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Питер, 1995.
18. Goldstein J. L., Brown M. S. Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis // Circulation. — 1987. — Vol. 76, № 3. — P. 504–507.
19. Косых В. А., Подрез Е. А., Новиков Д. К. и др. Первичная культура гепатоцитов — модель для изучения метаболизма липопротеинов в печени человека // Атеросклероз человека. — М.: Наука, 1989. — С. 71–90.
20. Репин В. С., Смирнов В. Н. Фундаментальные науки против атеросклероза. — М.: Союзмедицинформ, 1989. — 71 с.

21. Yokode M., Hammer R. E., Ishibashi S. et al. Diet-induced hypercholesterolemia in mice: prevention by overexpression of LDL receptors // Science. — 1990. — Vol. 250. — P. 1273–1275.
22. Abraham R., Kumar N. S., Kumar G. S. et al. Synthesis and secretion of apo B containing lipoproteins by primary cultures of hepatocytes isolated from rats fed atherogenic diet // Atherosclerosis. — 1993. — Vol. 100, № 1. — P. 75–83.
23. Титов В. Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Рос. кардиол. журн. — 1999. — № 5. — С. 48–56.
24. Доборджинидзе Л. М., Грацианский Н. А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе // РМЖ. — 2000. — Т. 8, № 7.
25. Репин В. С., Сухих Г. Т. Медицинская клеточная биология. — М., 1998.
26. Тертов В. В. Множественно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, циркулирующие в крови человека // Ангиол. и сосуд. хир. — 1999. — № 5 (прил.). — С. 218–239.
27. Богомолов П. О., Шульпекова Ю. О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей; изд. 2-е / Под ред. В. Т. Ивашкина. — 2005. — С. 205–216.
28. Подымова С. Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 2005.
29. Исаков В. А. Статины и печень: друзья или враги? // Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд. — 2008. — Т. 1, № 5. — С. 372–374.
30. Dixon J. B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 91–100.
31. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М., 1998.
32. Блюгер А. Ф. Новое в гепатологии: методика, факты, концепции: Сборник статей. — Рига, 1988. — 182 с.
33. Грацианский Н. А., Доборджинидзе Л. М. Статины: достижения и новые перспективы // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 18. — С. 758–764.
34. Маянский Д. Н., Виссе Э., Декер К. Новые рубежи гепатологии. — Новосибирск: РАМН, Сибирское отделение, 1992. — 264 с.
35. Дибиров А. Д., Петухов В. А. и др. Морфофункциональные изменения органов гепатопанкреатобилиарной системы при экспериментальной дислипидемии // Бюлл. экперим. биол. и мед. — 2000. — № 7. — С. 45–51.
36. Кузнецов М. Р. Диагностика и лечение липидного дистресс-синдрома при облитерирующем атеросклерозе: дис.... докт. мед. наук. — М., 2000.
37. Jacyna M. R., Bouchier I. A. Cholesterosis: a physical cause of function disorder // Brit. J. Surg. — 1987. — Vol. 295. — P. 619–620.
38. Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / Под ред. акад. В. С. Савельева. — М.: МАКС Пресс, 2006. — 268 с.
39. Петухов В. А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 77–89.
40. Kim M., Onda M., Yoshimura S. et al. The experimental study of hepatocytotoxicity in endotoxemia // J. Germfree Life Gnotobiol. — 1991. — Vol. 21, № 2.