

РОЛЬ ГОРМОНОВ В РАЗВИТИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А.

Ижевская государственная медицинская академия

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в силу своей большой распространенности и выраженного отрицательного влияния на качество жизни является одной из актуальных проблем клинической медицины [6, 8, 9, 20, 33, 49]. При сохранении современных темпов роста частоты ЖКБ к 2050 году этим заболеванием будет страдать каждый пятый житель планеты [13].

УЧАСТИЕ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ЖИРОВ

При описании патогенеза ЖКБ определенное внимание уделяется состоянию гормональной системы. Гормоны участвуют в регуляции обмена жиров, а гиперлипидемия, как известно, является одним из способствующих факторов в развитии холелитиаза. Липотропной активностью обладают гормоны гипофиза (адренотропный гормон — АКТГ, соматотропный гормон — СТГ, липотропный гормон — ЛТГ, тиреотропный гормон — ТТГ, инсулин, половые гормоны, тиреоидные гормоны).

Биологическое значение жировобилизующего действия гормонов заключается в стимуляции распада липидов в жировых депо, выходе свободных жирных кислот в кровь и стимуляции, таким образом, обмена жиров в организме. Жировобилизующее действие осуществляется через активацию фермента аденилатциклазы в клеточных мембранах, катализирующей далее образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который, поступая в цитоплазму, взаимодействует с ферментом протеинкиназой. Последняя фосфорилирует неактивную липазу цитоплазмы и превращает ее в активную липазу, которая и расщепляет далее нейтральные жиры [1]. Вышеперечисленные гормоны активизируют процессы липолиза в жировой ткани и стимулируют синтез и секрецию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в печени [1,15].

Липолитическое действие кортикотропина в организме человека и животных заключается, кроме того, в прямом его влиянии на липолиз и повышении уровня кортикостероидов и катехоламинов, обладающих липолитической активностью и имеющих анало-

гичный механизм действия, связанный с активацией аденилатциклазной системы и повышением уровня цАМФ [24]. Характерна последовательность в механизме действия гормонов системы гипофиз—кора надпочечников. В ответ на повышение уровня АКТГ при стрессе или введении его извне к его липолитическому действию, которое проявляется в первые минуты, в последующем присоединяется и липолитическое действие глюкокортикоидов [3]. Вместе с тем липолитическое действие АКТГ может проявляться и независимо от надпочечников [24].

По мнению других авторов, стимулируя липолиз, АКТГ способствует повышению концентрации в крови липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), увеличивает накопление триглицеридов в печени в результате стимулирующего действия на биосинтез насыщенных жирных кислот и глицерогенез [29, 35]. Нежелательное гипергликемическое действие оказывают и другие гормоны, дающие жировобилизующий эффект, в первую очередь СТГ [22].

Влияние тиреоидных гормонов на жировой обмен проявляется повышением мобилизации жиров и утилизацией жирных кислот. Действие ТТГ на различные стороны обмена веществ осуществляется через тиреоидные гормоны [1, 3, 4]. При гипотиреозе наблюдается увеличение содержания холестерина в крови [34]. Проведенными в нашей клинике исследованиями [32, 37, 43] было показано у больных со сниженным уровнем трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4) и ТТГ увеличение содержания холестерина в желчи. При корреляционном анализе установлена отрицательная связь между секрецией Т3 и уровнем холестерина в желчи и положительная связь между уровнем Т3 и показателями холестеринового коэффициента (ХХК). Иначе говоря, развитию пересыщенной холестерином желчи способствуют низкие уровни Т3, Т4 и ТТГ.

Влияние инсулина на жировой обмен проявляется понижением мобилизации жиров из жировых депо, торможением липолиза, увеличением поглощения глюкозы жировой тканью, ускорением



превращения ее в жиры, повышением поглощения жировой тканью жирных кислот. Под влиянием инсулина в жировой ткани возрастает количество триглицеридов [44]. Из гормонов, влияющих на процессы отложения жира, инсулин наиболее активен [24]. В результате того, что инсулин стимулирует синтез триглицеридов в печени, назначение инсулина больным сахарным диабетом существенно повышает индекс насыщения желчи холестерином [44]. Одним из основных контринсулярных гормонов принято считать СТГ. Если инсулин стимулирует утилизацию углеводов и способствует депонированию жира, то СТГ, действуя прямо и косвенно, стимулирует противоположные процессы [29].

Действие глюкокортикостероидов на жировой обмен сводится к уменьшению образования жиров и увеличению липолиза в жировой ткани, благодаря чему возрастает количество глицерина и свободных жирных кислот. При снижении содержания в крови кортизола наблюдается пересыщение желчи холестерином и увеличение индекса литогенности желчи [32, 37]. С другой стороны [44], назначение кортикостероидов вызывает снижение содержания липидов в печеночных клетках. На основании этого допускается участие кортизолемии в поражении гепатоцитов, что, в свою очередь, ведет к снижению выработки желчных кислот печеночными клетками и к увеличению литогенности желчи [6, 43]. Это предположение подтверждается и данными проведенного нами корреляционного анализа. Установлена положительная связь между уровнем кортизола крови и холестерина желчи, отрицательная связь между содержанием кортизола и уровнем ХХК. Из этого следует, что при повышении концентрации кортизола в крови наблюдается повышение литогенных свойств желчи [6, 43].

Эстрогены обладают выраженным липотропным действием, от них во многом зависит снижение концентрации холестерина, фосфолипидов и общего жира в печени и крови [44]. С другой стороны, принадлежность к женскому полу считается одним из факторов риска ЖКБ [12], женщины страдают холестериновым холелитиазом в 2–6 раз чаще мужчин [2]. Влияние андрогенов на липидный обмен выражается в повышении липидов крови [1]. Низкий уровень тестостерона увеличивает риск развития ожирения и всех компонентов метаболического синдрома [22], что, как известно, способствует развитию желчнокаменной болезни.

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ НА ПРОЦЕССЫ ХОЛЕРЕЗА И ХОЛЕКИНЕЗА

Гормоны желез внутренней секреции

Пересыщение желчи холестерином обязательное, но не единственное условие формирования желчных камней [6, 20, 33]. Важным условием является снижение эвакуаторной функции желчного

пузыря. Связь между нарушением опорожнения желчного пузыря и повышением частоты образования желчных камней свидетельствует о том, что застой желчи является одним из факторов, способствующих развитию холелитиаза [33]. По мнению некоторых авторов, гормональные стимулы на моторику желчного пузыря оказывают большее влияние, чем нервные [10].

В литературе имеются сообщения о влиянии тиреоидных гормонов на билиарную секрецию: при гипотиреозе отмечается увеличение тока желчи в 1,3–1,4 раза [4]. Доказано, что при повышенных уровнях кортизола, инсулина, Т4 и ТТГ в крови увеличивается объем пузырной желчи и снижается сократительная функция желчного пузыря [32, 37].

Избыток эндогенных кортикостероидов в организме оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру органов, вызывая снижение их моторики, амплитуды сокращений, снижение давления в области сфинктеров [11]. Исходя из этого, допускается возможность развития гипокинезии желчевыводящих путей при гиперкортизолемии, что ведет к застою желчи, ее гиперконцентрации, а в дальнейшем — к желчному камнеобразованию [43]. Гипокинезия желчного пузыря наблюдается в условиях гипoinsулинемии, в то же время инсулин обладает холеретическим действием [12].

Особого внимания заслуживает участие гормонов в процессах желчеобразования и желчевыделения [4, 3–6]. Питуитрин усиливает холерез у собак. Желчегонное действие питуитрина не связано с окситоцином, так как последний не вызывает заметных изменений желчеотделения [36]. Удаление гипофиза у крыс вызывает резкое и продолжительное уменьшение желчной секреции [24]. Гормон эпифиза повышает секрецию желчи [36]. Установлено, что у здоровых собак и крыс-самцов внутримышечное введение АКТГ и в большей степени гидрокортизона вызывает статистически достоверное повышение секреции желчи, снижение концентрации билирубина в ней и увеличение общего количества холатов [25, 27]. Холеретическое действие АКТГ и кортизона тесно связано и обусловлено стимулирующим влиянием их на желудочное сокоотделение. В свою очередь, соляная кислота желудочного сока стимулирует желчеотделение в связи с образованием в слизистой оболочке тонкой кишки гормона секретина, а секретин уже оказывает прямое влияние на процесс желчевыделения [36]. Желчегонным действием обладают глюкагон и инсулин [49, 50].

По вопросу влияния тиреоидных гормонов на процессы желчеобразования и желчевыделения имеются противоречивые данные. При введении животным тиреоидина и ТТГ количество секретируемой желчи уменьшается [48]. Имеются данные о том, что гипотиреоз вызывает холестаз, гипертиреоз приводит к увеличению тока желчи [50]. Замечено увеличение частоты холелитиаза

у больных с тиреотоксикозом [2]. Внутримышечное введение L-тироксина в эксперименте сопровождается повышением секреции желчи с увеличением содержания холевой и диоксихолановых желчных кислот, а также неконъюгированных диоксихолатов; напротив, уровни холестерина, билирубина, фосфолипидов и свободных жирных кислот менялись незначительно [26].

Гастроинтестинальные гормоны

Важную роль в регуляции желчеобразования и желчевыделения играют гастроинтестинальные гормоны [4, 6, 7, 11, 20, 39, 42]. Ведущая роль в регуляции процессов желчеобразования и желчевыделения [20, 29, 42] принадлежит холецистокинину (ХК). Выработка прогормона ХК происходит в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и верхних отделов тощей кишки [39], но есть сведения, что он может продуцироваться и эндокринными клетками подвздошной кишки [41]. Большинство гормонов пищеварительной системы находится в неактивном состоянии в виде прогормона. Активизация их происходит под влиянием определенных стимулов, в частности, жиры в форме жирных кислот и моноглицеридов представляют собой самые мощные стимуляторы образования ХК [39], особенно эффективны яичные желтки и сливки, на следующем месте стоят белки; углеводы не оказывают какого-либо существенного влияния. После пищевой нагрузки уровень гормона в крови может увеличиваться в три раза [41]. Ведущими эффектами ХК являются мощное усиление моторики желчного пузыря и значительное стимулирование панкреатической секреции ферментов [39, 41]. Интересен тот факт, что выраженность сократительной реакции желчного пузыря под влиянием введения ХК зависит от морфологических изменений. При холециститах она снижается тем больше, чем дольше затягивается патологический процесс [36].

Синхронное с сокращением желчного пузыря расслабление сфинктера Одди способствует поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку. Туда же выделяются стимулированные ХК панкреатические продукты, создаются оптимальные условия для расщепления пищевых продуктов. На мышечные волокна общего желчного протока ХК оказывает слабое действие [17]. ХК обладает не только холекинетическим действием, но и в некоторой мере холеретическим влиянием, способствуя выделению желчи гепатоцитами [11].

Нельзя не отметить, что помимо основного, холецистокинетического, ХК оказывает следующие эффекты: усиливает выделение инсулина и двигательную активность кишечника, вызывает сокращения желудка и пилорического сфинктера, замедляет эвакуацию пищи из желудка, ингибирует сжатие нижнего эзофагального сфинктера, всасывание жидкости, натрия, калия и хлора в тощей и подвздошной кишке [41]. Освобождение ХК вызывает чув-

ство насыщения, определяет окончание акта еды. По-видимому, ХК может прямо влиять на функции мозга, вызывая торможение аппетита. Важно, что ХК стимулирует освобождение ряда гастроинтестинальных гормонов (инсулина, панкреатического полипептида, соматостатина). Следует также отметить, что ХК является одним из регуляторных пептидов и присутствует в мозге млекопитающих в высокой концентрации [40, 41].

Из других гастроинтестинальных гормонов, влияющих на сократительную функцию желчного пузыря, можно отметить секретин [20, 21]. Секретин — пептидный гормон кишечника, вырабатывается специализированными клетками слизистой оболочки верхних отделов тонкой кишки, главным образом под влиянием соляной кислоты, поступающей в кишечник в составе эвакуируемого из желудка содержимого [39]. Секретин усиливает эффект ХК, но в отличие от ХК он мало влияет на моторику билиарной системы непосредственно. Однако холеретический (способствующий желчевыделительной активности гепатоцитов) эффект секретина во много раз превышает аналогичное действие ХК [11]. Было показано, что секретин возбуждает желчеобразование у животных после удаления всех органов брюшной полости, кроме печени [36].

Однако есть факты, которые опровергают мнение о холеретическом действии секретина. Возникло предположение, что это тесно связано со степенью очистки этого гормона. Холеретический эффект секретина объясняют наличием в его составе другого вещества — гепатокринина. Именно гепатокринину принадлежит желчегонное действие, высокоочищенный секретин же стимулирует секрецию только панкреатического сока [50].

Желчевыделительную функцию гепатоцитов усиливает вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Однако, ВИП оказывает расслабляющее действие на желчный пузырь и в этом является антагонистом ХК (11, 39, 41).

Соматостатин тормозит инкрецию ХК, ВИП, тем самым замедляя опорожнение желчного пузыря [11]. Стимуляцию сокращений гладкой мускулатуры желчного пузыря, торможение сокращений сфинктера Одди вызывают низкие дозы гастрина [41]. Уменьшение сократительной функции желчного пузыря при снижении содержания гастрина подтверждается и выявленной положительной корреляционной связью между уровнем гастрина и сократимостью желчного пузыря [32, 37]. В то же время некоторые авторы доказывают усиление гастринном дуоденальной инкреции ХК [49]. Имеются сведения об усилении холереза под влиянием гастрина [4, 19, 46].



Бомбезин, мотилин усиливают сокращение желчного пузыря, расслабление холедохо-дуоденального соединения [36]. В настоящее время получены доказательства того, что бомбезин стимулирует выброс ХК из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [17, 41].

Панкреатический полипептид обладает уникальным свойством расслаблять желчный пузырь и повышать давление в желчном протоке, не изменяя при этом секрецию желчи [17, 41].

Для классической концепции о функциях кишечной гормональной системы характерна строгая локализация эффектов гастроинтестинальных гормонов в пределах пищеварительной системы [39]. Однако в течение последних десятилетий представления о гормональных функциях ЖКТ претерпели значительные изменения. Прежде всего обнаружен ряд фактов, которые позволяют считать, что регуляторные эффекты кишечных гормонов выходят далеко за пределы пищеварительной системы [39, 40, 41]. Они оказывают не только местные, но и общие регуляторные эффекты, вызывают изменения в обмене веществ, деятельности сердечно-сосудистой и эндокринной систем, пищевом поведении [17]. Гастроинтестинальные гормоны в настоящее время рассматриваются как часть единой гуморальной регуляции организма, осуществляемой единой системой клеток химической информации [11, 39].

Гормоны желудочно-кишечного тракта контролируют основные этапы ассимиляции пищи, вклю-

чая ее потребление, трансформацию под действием пищеварительных ферментов, всасывание образующихся продуктов гидролиза и другие процессы [41]. Секретин [50], гастрин, энтероглюкагон, ВИП [39, 41] в высоких дозах вызывает стимуляцию липолиза в жировых клетках. Кроме того, секретин снижает концентрацию в желчи холатов, тем самым увеличивая возможность развития ЖКБ [36]. В последние годы появились сообщения, свидетельствующие о зависимости формирования литогенной желчи от уровня гастрина в крови [32, 37, 43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на очевидную причастность гормональной системы к развитию ЖКБ, исследования гормонов при холелитиазе ограничены. Тем не менее проведенный анализ литературных данных позволяет обозначить два возможных механизма участия гормонов в развитии холелитиаза: 1) велика роль гормонов в процессах обмена жиров, они участвуют в регуляции синтеза и распада липидов. На фоне нарушений липидного обмена происходит изменение физико-химических свойств желчи, что в итоге приводит к камнеобразованию; 2) гормоны принимают участие в патогенезе функциональных расстройств билиарного тракта, в том числе желчного пузыря, способствуя, таким образом, развитию ЖКБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юдаев, Н.А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции / Н.А. Юдаев, С.А. Афиногенова, А.А. Булатов и др. / под ред. Н.А. Юдаева. — М.: Наука, 1976. — 380 с.
2. Бурков, С.Г. Факторы риска развития желчнокаменной болезни. Статистические данные / С.Г. Бурков, А.Л. Гребенев // Клинич. мед. 1994. Т. 72, № 3. С. 59–62.
3. Вахрушев, Я.М. Функциональное состояние некоторых гормональных систем при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (клинико-экспериментальное исследование) / Я.М. Вахрушев // Дисс. ... докт. мед. наук. 1984.
4. Вахрушев, Я.М. Печень и гормоны / Я.М. Вахрушев, В.В. Трусов, Н.А. Виноградов. — Ижевск, 1992. — 112 с.
5. Вахрушев, Я.М. Специфическое динамическое действие пищи / Я.М. Вахрушев. — Ижевск: Экспертиза, 1996. — 116 с.
6. Вахрушев, Я.М. Желчнокаменная болезнь / Я.М. Вахрушев. — Ижевск: Экспертиза, 2004. — 75 с.
7. Вахрушев, Я.М. Роль гормонов в патологии гепатобилиарной системы / Я.М. Вахрушев // Актуальные вопросы билиарной патологии: Тезисы пленума 12–13 октября 2006 г., Ижевск. — Сарapul: Анахарсис, 2006. С. 14.
8. Волевач, Л.В. Оценка факторов риска, способствующих развитию заболеваний желчевыводящей системы / Л.В. Волевач, Г.А. Павлова, Я.Ю. Планида // Рос. гастроэнтерол. журн. 2001. № 2. С. 118–119.
9. Волевач, Л.В. Новые подходы к профилактике ЖКБ в молодом возрасте / Л.В. Волевач, А.Х. Турьянов, Г.А. Павлова и др. // Сибирский вестн. гастроэнтерол. гепатол. 2006. № 20. С. 52–54.
10. Гастроинтестинальные гормоны / под ред. проф. В.В. Меньшикова. — М., 1978. — 123 с.
11. Геллер, Л.И. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения / Л.И. Геллер. — Владивосток: Изд-во Дальневосточного ун-та, 1988. — 152 с.
12. Голоцеская, В.С. Консервативное лечение больных желчнокаменной болезнью препаратами хенодесоксихолевой и урсодесоксихолевой кислот / В.С. Голоцеская, Л.П. Гея // Клиническая медицина. 1992. Т. 70, № 7/8. С. 60–63.
13. Григорьева, И.Н. Новый взгляд на ЖКБ / И.Н. Григорьева // Сибирский вестник гастроэнтерол. гепатол. 2006. № 20. С. 56–57.
14. Гросман, Б.Е. Эндокринные железы и болезни органов пищеварения / Б.Е. Гроссман. — Ставрополь, 1980. — 234 с.
15. Доница, Е. Гормон роста и липиды / Е. Доница, Е. Нагаева. О. Безлепкина // Врач. 2004. № 8. С. 39–41.
16. Дорофеев, М.Е. Распространенность, факторы риска и значение клинических проявлений желчнокаменной болезни среди населения г. Москвы / М.Е. Дорофеев, Г.В. Сухарева // Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. 2006. № 4. С. 37–42.
17. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы, пер. с англ. / под ред. М. Гроссмана. — М.: Медицина, 1981. — 272 с.
18. Иванов, Л.А. Механизмы формирования постгастрорезекционных расстройств у больных, оперированных по поводу язвенной болезни, и методы ее коррекции / Л.А. Иванов // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 2000.
19. Иванченкова, Р.А. Нейрогуморальная регуляция процессов желчеобразования и желчевыделения / Р.А. Иванченкова // Клинич. мед. 1986. № 4. С. 92–98.
20. Ильченко, А.А. Желчнокаменная болезнь / А.А. Ильченко. — М., 2004. — 196 с.
21. Ильченко, А.А. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни / А.А. Ильченко // Ремедиум Приволжья: Всероссийская научно-практическая конференция «Особенности гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых», 25–26 апреля 2006 г. — Нижний Новгород, 2006. С. 114–116.
22. Калинин, С. Роль андрогенов в лечении ожирения и метаболического синдрома у мужчин / С. Калинин // Врач. 2006. № 11. С. 15–18.
23. Климов, П.К. Пептиды и пищеварительная система. Гормональная регуляция функций органов пищеварения / П.К. Климов. — Л.: Наука, 1983. — 272 с.
24. Колпаков, Н.А. Этиопатогенез, диагностика и хирургическое лечение желчнокаменной болезни у молодых людей / Н.А. Колпаков // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1993.
25. Логинов, А.С. Терапия желчнокаменной болезни / А.С. Логинов // Рос. гастроэнтерол. журн. 1998. № 3. С. 48–50.
26. Макачук, Н.Е. О сочетании влияния глутаминовой кислоты и тироксина на желчеобразование / Н.Е. Макачук, П.С. Лященко, С.П. Весельский и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2006. № 1–2. С. 91.
27. Мансуров, Х.Х. О роли желчного пузыря в развитии холестеринового холелитиаза / Х.Х. Мансуров // Здравоохранение Таджикистана. 1983. № 2. С. 14–20.
28. Мансурова, Ф.Х. Зависимость формирования билиарного сладжа от состояния функции желчного пузыря и сфинктера Одди / Ф.Х. Мансурова, Н.С. Тухтаева, С.А. Аведов и др. // Рос. гастроэнтерол. журн. 2006. № 2. С. 98.
29. Немцов, Л.М. Исследование показателей нейрогуморальной регуляции у больных с билиарными дискинезиями / Л.М. Немцов, Н.Е. Федоров, И.В. Солодкова и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2001. Т. XI. № 5. С. 95.
30. Очерки по нейрогуморальной регуляции дыхательной и пищеварительной систем / под ред. В.И. Крючковой, Я.М. Вахрушева. — Ижевск, 1993. — 138 с.
31. Парфенов, В.Г. Особенности физико-химических свойств желчи при ЖКБ / В.Г. Парфенов, В.В. Кузнецов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2001. № 2–3. С. 64.
32. Петрова, Л.И. Клинико-патогенетические особенности функциональных и воспалительных заболеваний желчевыводящих путей при деформациях желчного пузыря / Л.И. Петрова // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2004.
33. Петухов, В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения / В.А. Петухов. — М.: Веди, 2003. — 125 с.
34. Плотнокова, Е.Ю. Состояние вегетативной нервной системы у пациентов с различными формами дискинезии желчевыводящих путей / Е.Ю. Плотнокова, Э.И. Белобородова // Сибирский журн. гастроэнтерол. и гепатол. 2001. № 12–13. С. 185.
35. Полак, Дж.М. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / Дж.М. Полак, С.Р. Блум, Н.А. Райт и др. — М.: Медицина, 1989. — 496 с.
36. Саратиков, А.С. Желчеобразование и желчегонные средства / А.С. Саратиков, Н.П. Скакун. — Томск, 1977. — 273 с.
37. Сучкова, Е.В. Применение эссенциале и холагогума в профилактике холелитиаза при жировом гепатозе с сопутствующим холециститом / Е.В. Сучкова // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2003.
38. Ткаченко, Е.В. Некоторые гастроинтестинальные гормоны у больных хроническими заболеваниями печени / Е.В. Ткаченко, Г.В. Варванина, О.И. Печковская и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2001. № 2–3. С. 87.
39. Уголев, А.М. Энтеринная (кишечная гормональная) система / А.М. Уголев. — Л.: Наука, 1978. — 315 с.
40. Уголев, А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Элементы современного функционализма / А.М. Уголев. — Л., 1985. — 215 с.
41. Уголев, А.М. Гормоны пищеварительной системы / А.М. Уголев, О.С. Радбиль. — М., 1995. — 200 с.
42. Федоров, Н.Е. Показатели секреции холецистокинина, вегетативной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря / Н.Е. Федоров, Л.М. Немцов, А.П. Солодков и др. // Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. 2003. № 1. С. 53–56.
43. Хохлачева, Н.А. Применение хенофалька и полифепана в профилактике желчнокаменной болезни у больных хроническим холециститом и дискинезией желчевыводящих путей / Н.А. Хохлачева // Автореф. ... канд. мед. наук. 1998.
44. Эндокринология и метаболизм, пер. с англ. / под ред. Ф. Фелинга, Дж.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса и др. — М.: Медицина, 1985. — 520 с.
45. Attili, A.F. Hepatology / A. F. Attili, E. Scafato, R. Marchioli et al. // Diet and gallstones in Italy: the cross-sectional MICOL results // Rome: Cafedra di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Clinica Università di Roma La Sapienza. 1988. Vol. 27. № 6. P. 1492–1498.
46. Chapman, B. A. Gallstone prevalence in Christchurch risk factors and clinical significans / B. A. Chapman, C. M. Frampton, I.R. Wilson et al. // Med. J. 2000. Vol. 113, № 1104. P. 46–48.
47. Ehlin, A. G. Prevalence of gastrointestinal diseases in two British national birth cohorts // A. G. Ehlin, S. M. Montgomery, A. Ekblom et al. // Gut. 2003. Vol. 52, № 8. P. 1117–1121.
48. Kratzer, W. Gallstone prevalens in Germany the Ulm gallbladder Stone Study / W. Kratzer, V. Kachele, R. A. Mason et al. // Dig. Dis. Sci. 1988. Vol. 43, № 6. P. 1285–1291.



49. *Nakano, J.* Gastrin releasing peptide stimulates cholecystokinin secretion in perfused rat duodenum / J. Nakano, K. Miyazaki, A. Funakoshi // Regul. Peptides. 1988. Vol. 23. P. 153–159.

50. *Van Steenberg, W.* Thyroid hormones and hepatic handling of bilirubin: Effect of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin in the Wistar rat / W. Van

Steenbergen, J. Fevery, J. De Groote // J. Hepatol. 1988. Vol. 7, № 2. P. 229–238.