

**Я.М. Вахрушев¹, Н.А. Хохлачева*¹, М.В. Мосеева²,
Н.Н. Глазырина¹, А.В. Быстрова¹**

¹ — ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, Ижевск, Россия

² — ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, кафедра стоматологии детского возраста, ортодонтии, профилактики стоматологических заболеваний, Ижевск, Россия

ЗНАЧЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛЧИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЧНОГО КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ

**Ya.M. Vakhrushev¹, N.A. Khokhlacheva*¹, M.V. Moseeva²,
N.N. Glazyrina¹, A.V. Bystrova¹**

¹ — Izhevsk State Medical Academy, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Izhevsk, Russia

² — Izhevsk State Medical Academy, Department of pediatric dentistry, orthodontics, prevention of dental diseases, Izhevsk, Russia

THE IMPORTANCE OF THE MORPHOMETRIC RESEARCH OF BILE IN EARLY DIAGNOSTICS OF BILIOUS STONE FORMATION

Резюме

Цель. Изучить изменения морфологической картины желчи в зависимости от возраста пациентов и возможности использования получаемой при этом информации в ранней диагностике желчного камнеобразования. **Материал и методы.** Обследованы 396 пациентов с I стадией желчнокаменной болезни 1 группу составили 125 пациентов зрелого возраста (30-44 лет), 2 группу — 164 пациента среднего возраста (45-59 лет), 3 группу — 107 пациентов пожилого возраста (60-74 лет). Обследуемые группы пациентов были уравновешены по полу. В верификации диагноза, помимо общеклинических данных, использованы результаты эхографического исследования желчного пузыря. Проведено многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим, морфометрическим, биохимическим и физическим исследованием желчи. Для изучения морфологической картины, особенностей микроструктуры пузырной желчи проводилась оценка кристаллограмм. **Результаты.** При эхографическом исследовании желчного пузыря у всех пациентов определялись признаки билиарного сладжа. О дестабилизации желчи свидетельствует повышение в ней холестерина, снижение желчных кислот, холато-холестеринового коэффициента, увеличение ее вязкости и поверхностного натяжения. При морфометрическом исследовании пузырной желчи пациентов с ранней стадией желчнокаменной болезни отмечается уменьшение угла наклона жидкокристаллических линий, а также — появление оптически активных включений, таких как разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями, спутанно-волокнистые агрегаты, щитообразные агрегаты и коротко разветвленные дендриты. При увеличении склонности желчи к камнеобразованию возрастает оптическая активность микрокристаллов, определяются пластинчатые друзы и разветвленные платообразные агрегаты. **Заключение.** Кристаллооптический способ исследования желчи является высокочувствительным, но в то же время простым в исполнении методом и может быть широко использован в ранней диагностике желчнокаменной болезни. Степень нарушения микроструктуры желчи нарастает с увеличением возраста пациентов.

Ключевые слова: ранняя диагностика желчнокаменной болезни, литогенная желчь, морфометрия желчи

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Мосеева М.В., Глазырина Н.Н., Быстрова А.В. ЗНАЧЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛЧИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЖЕЛЧНОГО КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(6): 458-463. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463

Abstract

The aim. To study the changes in the morphological picture of bile depending on the age of the patients and the possibility of using the information obtained in this way in the early diagnosis of gall stone formation. **Material and methods.** The study included 396 patients with stage I cholelithiasis, group 1 consisted of 125 patients of mature age (30-44 years), group 2 — 164 patients of middle age (45-59 years), group 3 — 107 elderly patients (60-74 years). The examined groups of patients were balanced by sex. In the verification of the diagnosis, in addition to general clinical data, results of echographic examination of the gallbladder were used. Multifractional duodenal sounding with the subsequent macroscopic, microscopic, morphometric, biochemical and physical investigation of bile is carried out. To study the morphological picture, features of the microstructure of gallbladder bile, the assessment of crystallograms was carried out. **Results.** When echographic examination of the gallbladder in all patients was determined signs of biliary sludge. The destabilization of bile is evidenced by an increase in cholesterol, a decrease in bile acids, a cholesterol ratio, an increase in its viscosity and surface tension. A morphometric study of the cystic bile of patients with early gallstone disease showed a decrease in the angle of inclination of liquid crystal lines, as well as the appearance of optically active inclusions, such as branched dendrites with lamellar branches, entangled fiber aggregates, shield-like aggregates and short branched dendrites. With an increase in the tendency of bile to stone formation, the optical activity of microcrystals increases, lamellar druses and branched plateau-like aggregates are determined. **Conclusion** The crystal-optic method of studying bile is highly sensitive, but at the same time simple in its execution and can be widely used in the early diagnosis of cholelithiasis. The degree of violation of the microstructure of bile increases with increasing age of patients.

Key words: early diagnosis of gallstone disease, lithogenic bile, bile morphometry

For citation: Vakhruhev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Moseeva M.V., Glazyrina N.N., Bystrova A.V. THE IMPORTANCE OF THE MORPHOMETRIC RESEARCH OF BILE IN EARLY DIAGNOSTICS OF BILIOUS STONE FORMATION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 458-463. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-458-463

$V_{3\text{ж}}$ — вязкость желчи, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, $ЖК_{\text{ж}}$ — желчные кислоты желчи, ЖП — желчный пузырь, ЖКЛ — жидкокристаллические линии, $ПН_{\text{ж}}$ — поверхностное натяжение желчи, $ХС_{\text{ж}}$ — холестерин желчи, $ХХК_{\text{ж}}$ — холатохолестериновый коэффициент

Введение

Рост заболеваемости с охватом наиболее работоспособной части населения, выраженное негативное влияние на социальную активность и качество жизни позволяет отнести желчнокаменную болезнь (ЖКБ) к разряду социально значимых и, безусловно, делает ее одной из актуальных проблем клинической гастроэнтерологии [1, 2, 3]. Большие трудности в ранней клинической диагностике и своевременном использовании профилактических мероприятий вызваны неспецифичностью клинических проявлений и скрытым течением ЖКБ.

В последние годы все большую распространенность приобретает изучение фазового состава различных биосред организма, основывающееся на представлении об участии жидких кристаллов в патогенезе ряда заболеваний [4, 5]. По немногочисленным литературным данным, некоторые биологические жидкости, в частности, желчь, при определенных условиях способны кристаллизоваться с образованием узоров. Изменение морфологии последних существенно зависит от характера патологического процесса, что позволяет использовать их для диагностических целей [6, 7, 8, 9].

Цель исследования

Изучение изменений морфологической картины желчи в зависимости от возраста пациентов и возможности использования получаемой при этом информации в ранней диагностике желчного камнеобразования.

Материал и методы

Обследовано 396 пациентов с I стадией ЖКБ (классификация ЦНИИГ, 2001), развившейся на фоне гепатобилиарной патологии (функциональные нарушения желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит, стеатогепатоз и стеатогепатит). Согласно классификации ВОЗ (2012), 1 группу составили 125 пациентов зрелого возраста (30-44 лет), 2 группу — 164 пациента среднего возраста (45-59 лет), 3 группу — 107 пациентов пожилого возраста (60-74 лет). Обследование больных проводилось на основе информированного добровольного согласия больного согласно приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082), с соблюдением этических принципов.

Объем исследования был обоснован статистически по частоте выборки с применением формулы

$$n=t^2pq/\Delta^2,$$

где n — число наблюдений в выборочном исследовании, p — частота изучаемого явления, q — разность, между условным числом, на которое рассчитывается частота изучаемого явления и величиной этого показателя, t — доверительный коэффициент, Δ — максимальная ошибка.

Формирование групп осуществлялось методом случайной и типологической выборки среди больных, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом и гастроэнтерологическом отделениях ГКБ № 8 г. Ижевска.

В верификации диагноза, наряду с анамнестическими и общеклиническими данными, учитывались результаты эхографического исследования желчного пузыря. Всем больным проводилось многофракционное дуоденальное зондирование с последующим макроскопическим, микроскопическим, морфометрическим, биохимическим и физическим исследованием желчи.

Для выявления признаков дестабилизации желчи в порциях «В» и «С» желчи определялась суммарная концентрация желчных кислот — ЖК_ж, холестерина — ХС_ж [10], проведено вычисление холатохолестеринового коэффициента (ХХК_ж), являющегося индексом литогенности желчи. Исследование поверхностного натяжения желчи (ПН_ж) и вязкости желчи (ВЗ_ж) проводилось по методике, разработанной Т.Л. Рединовой для слюны [11] и адаптированной нами для желчи.

Для изучения морфологической картины пузырной желчи использовался метод клиновидной дегидратации. Желчь порции «В» в объеме 3 мкл наносилась в виде капли на поверхность обезжиренного шлифованного кварцевого стекла, высушивалась в эксикаторе с влагопоглотителем, помещенным в суховоздушный шкаф при температуре 35С° на протяжении 2-2,5 часов. Формирование структур происходило за счет испарения с краев препарата и в первую очередь появлялось в периферийных областях. Просмотр препаратов (кристаллограмм) производился методом простой поляризации в проходящем свете при помощи микроскопа «Leica» DM 2500 (объектив х 3,5) с цифровой камерой Leica DFC 420 и программного обеспечения Leica applications. Ос-

новные морфокинетические изменения в препарате начинаются в первые часы и происходят к концу первых суток [12], поэтому препарат исследовали через 3 часа и через 24 часа после его приготовления. При помощи программы «ImageJ» (Free Ware) определяли особенности микроструктуры желчи, изображения вводили в компьютер, анализировали и обрабатывали их с помощью оригинальной компьютерной программы ВИДЕО-тест.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований больных сравнивались с данными контрольной группы, которую составили 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, не имевшие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта.

Полученные данные анализировали с помощью программы статистической обработки SPSS. Данные представлены в виде средних величин (М) с определением их ошибок (±m). Достоверность оценивали по критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов при эхографическом исследовании желчного пузыря обнаружены признаки билиарного сладжа (микролитиаз, замазкообразная желчь), при микроскопии желчи в 72,6% выявлены кристаллы холестерина и билирубината кальция, что является свидетельством I (предкаменной) стадии ЖКБ. Заслуживают внимания полученные результаты биохимического исследования желчи наблюдаемых пациентов (табл.). В 100% выявлены признаки

Таблица. Показатели физико-химического исследования желчи пациентов
Table. Indicators of physico-chemical studies of patients bile

Показатель/ Parameter	Контроль/ control (n=50)	1 группа/ 1 group (n=125)	2 группа/ 2 group (n=164)	3 группа/ 3 group (n=107)
ХС _ж (ммоль/л)/ Cholesterol (mmol/l):				
Порция В/Portion В	7,56±0,07	27,76±2,14*	29,96±2,45*	19,96±2,15*
Порция С/Portion С	3,63±0,06	14,99±2,16*	14,87±1,33*	8,41±1,54*
ЖК _ж (ммоль/л)/ Bile acids (mmol/l):				
Порция В/Portion В	54,33±0,14	49,35±2,17*	48,93±2,67*	26,02±1,34*
Порция С/Portion С	20,76±0,20	18,01±2,23	17,37±2,31	10,43±2,01*
ХХК _ж (ед)/ Cholate-cholesterol ratio (unit):				
Порция В/Portion В	7,15±0,07	2,77±0,04*	1,63±0,07*	1,3±0,07*
Порция С/Portion С	6,14±0,10	1,45±0,04*	1,16±0,07*	1,2±0,07*
ВЗ _ж (ед)/ Bile viscosity (unit):				
Порция В/Portion В	2,74±0,20	3,78±0,29*	4,15±0,3*	4,41±0,56*
Порция С/Portion С	2,52±0,02	3,22±0,03*	3,81±0,19*	4,23±0,8*
ПН _ж (мкН/м)/ Bile surface tension:				
Порция В/Portion В	22,31±0,15	22,95±2,15	24,16±2,03	28,34±1,16*
Порция С/Portion С	22,05±0,14	24,99±1,19*	25,96±1,19*	28,04±2,41*

Примечание/Note: n- число наблюдений; * — P<0,05 достоверность по сравнению с контролем/n — the number of observations; * — P<0,05 reliability compared to control

дестабилизации порций «В» и «С» желчи. Снижение концентрации $\text{ЖК}_{\text{ж}}$, являющихся стабилизаторами коллоидного состояния желчи, в последующем приводит к тому, что $\text{ХС}_{\text{ж}}$ выпадает в осадок, желчь становится пересыщенной, склонной к камнеобразованию, доказательством чего служит значимое уменьшение холатохолестеринового коэффициента ($\text{ХХК}_{\text{ж}}$), являющегося индексом литогенности желчи. Очевидно, что с возрастом изменения всех вышеуказанных показателей прогрессируют, а это значит, что возрастает и риск желчного камнеобразования.

Определенный интерес вызывает и то, что в зрелом возрасте (1 группа) литогенные свойства желчи главным образом связаны с повышенным уровнем холестерина, в пожилом возрасте (3 группа) — со сниженным уровнем желчнокислотного пула, в среднем возрасте (2 группа) — эти изменения примерно уравновешены. Наши результаты согласуются с данными литературных источников свидетельствующими, что при склонности к холелитиазу у молодых существенно замедляется метаболизм экзогенного холестерина, у пожилых — снижается активность 7-альфа-гидроксилазы, участвующей в синтезе желчных кислот из холестерина [12, 13].

При исследовании физических свойств желчи, в обеих порциях установлено повышение уровня $\text{ВЗ}_{\text{ж}}$, $\text{ПН}_{\text{ж}}$, что согласуется с немногочисленными литературными данными [15, 16, 17]. Сгущение желчи и повышение ее вязкости снижает растворимость в ней различных компонентов, в том числе способствует осаждению кристаллов холестерина, агрегации и нуклеации желчи. Литогенность желчи, определяемая ее физическими характеристиками, возрастает в более старших возрастных группах.

Известно, что процесс литогенеза происходит в три стадии: насыщение, кристаллизация и рост [13, 15, 18]. Определяющей является стадия перенасыщения желчи холестерином, наступающая при невозможности солюбилизации везикулами всего холестерина. Перенасыщенная везикула очень неустойчива, она агрегирует, образуя жидкие кристаллы (липосомы). После этого происходит нуклеация кристаллов холестерина с осаждением кристаллов моногидрата холестерина (твердых кристаллов), являющиеся центром кристаллизации [8, 19], ключевым звеном и основой формирования желчных камней [20].

Кристаллография желчи — метод исследования, основанный на способности ряда кристаллообразующих веществ формировать различные структуры. Форма кристалла — это естественная система индикации химического состава биожидкости [4].

У лиц контрольной группы при морфометрическом исследовании микроструктуры пузырьной желчи обнаружено наличие широко разветвленных кристаллов, которые анализировались по признаку жидкокристаллических линий (ЖКЛ) (рис. 1А). Угол наклона ЖКЛ составлял $98,97 \pm 2,92^\circ$.

Морфологическая картина желчи пациентов I стадией ЖКБ находилась в зависимости от возраста. Для 1 группы больных (рис. 1Б) также характерно наличие широко разветвленных кристаллов, но наблюдается уменьшение угла наклона ЖКЛ до $46,16 \pm 3,67^\circ$ (p по отношению к контролю $<0,01$) и нечеткость структуры.

Помимо этого, в начальной стадии ЖКБ появляются оптически активные включения, реагирующие на поляризованный свет. Для меньшей степени дестабилизации коллоидной структуры желчи (1 группа) характерно появление кристаллов, обладающих низкой оптической активностью (рис. 2: А, Б), так называемых кристаллов моногидрата холестерина. Наиболее типичными являлись разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями (у 49 пациентов — 39,2%) и спутанно-волоконистые агрегаты (у 62 пациентов — 49,6%).

Наращение биохимических признаков неустойчивости желчи (2 группа) приводило к формированию кристаллов, обладающих высокой оптической активностью (рис. 3: А, Б), так называемых крупных сферолитов. Выделялись такие характерные структуры как щитообразные агрегаты (у 52 пациентов — 31,7%)

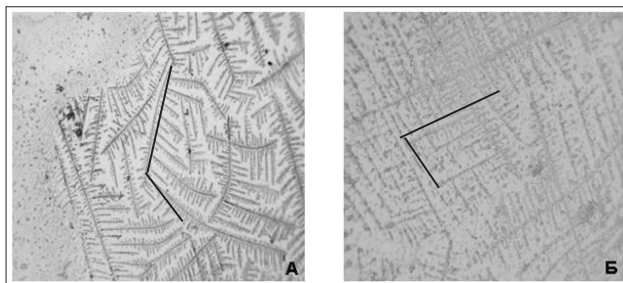


Рис. 1. Кристаллограммы желчи: А — желчь здоровых лиц; Б — желчь пациентов 1 группы.

Fig. 1. Crystallograms of bile: A — bile of healthy individuals; B — bile of patients of the 1st group.

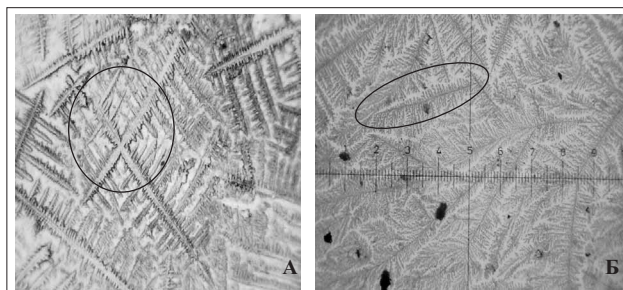


Рис. 2. Кристаллограммы желчи пациентов 1 группы: А — разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями; Б — спутанно-волоконистые агрегаты.

Fig. 2. Crystallogram bile of patients of the 1st group: A — branched dendrites with lamellar branches; B — matted fibrous aggregates.

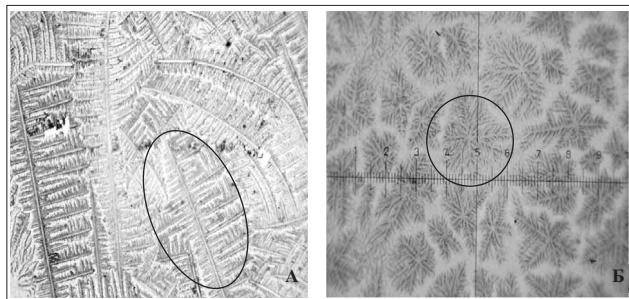


Рис. 3. Кристаллограммы желчи пациентов 2 группы: А – щитообразные агрегаты; Б – коротко разветвленные дендриты.

Fig. 3. Crystallogram bile of patients 2 groups: A – thyroid aggregates; B – short branched dendrites

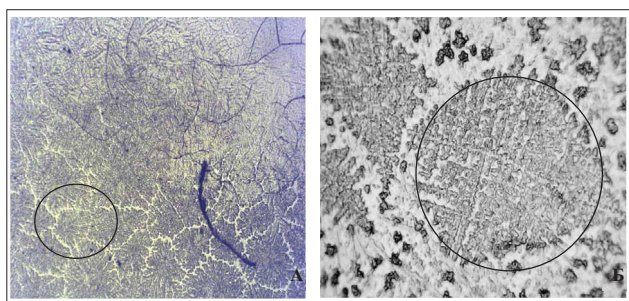


Рис. 4. Кристаллограммы желчи пациентов 3 группы: А – пластинчатые друзы, Б – разветвленные платообразные агрегаты.

Fig. 4. Crystallogram bile of patients 3 groups: A – lamellar druses, B – branched plate-like aggregates.

и коротко разветвленные дендриты (у 96 пациентов — 58,5%).

Морфологическая картина желчи пациентов 3 группы характеризуется наличием микрокристаллов (рис.4: А, Б): примерно с одинаковой частотой встречались пластинчатые друзы и разветвленные платообразные агрегаты (у 42 пациентов — 39,2% и 51 пациента — 47,6% соответственно) (рис. 4).

Проведенные нами кристаллооптические исследования свидетельствуют о том, что найденные кристаллооптические морфотипы имеют селективную морфологию в соответствии с возрастом и со степенью литогенности желчи. При увеличении литогенности желчи возрастает оптическая активность кристаллов [21, 22], склонность ее преципитировать холестерин с образованием жидкокристаллических структур [6, 7, 8].

Таким образом, поляризационная микроскопия, отражающая пространственные надмолекулярные структуры биосекрета [4], выявляет более глубокие изменения в структуре желчи, в отличие от биохимического метода, определяющего только количественное содержание основных компонентов желчи.

Заключение

1. Кристаллооптический способ исследования желчи является высокочувствительным, но в то же время простым в исполнении методом и может быть широко использован в ранней диагностике ЖКБ.
2. Разветвленные дендриты с пластинчатыми ветвями и коротко разветвленные дендриты в желчи являются переходными формами (промикролитами) и предшествуют образованию микролитов — микрокристаллов в виде пластинчатых друз и разветвленных платообразных агрегатов.
3. Степень нарушения микроструктуры желчи нарастает с увеличением возраста пациентов.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы / References:

1. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. Архив внутренней медицины. 2016; 3: 30-35. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35
Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. Archive of internal medicine. 2016; 3: 30-35. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2016-6-3-30-35. [In Russian].
2. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 6: 15-20.
Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V., Vakhrushev Ya.M. Ways to improve the efficiency of clinical examination of patients with early stage gallstone disease. Experimental and clinical gastroenterology. 2013; 6: 15-20. [In Russian].
3. Шкляев А.Е., Малахова И.Г. Летальные исходы от патологии органов пищеварения в ЛПУ удмуртской республики: анализ за 2005-2010 годы. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2012; 1: 33-36.
Shklyayev A.E., Malakhova I.G. Lethal outcomes from the pathology of the digestive organs in the hospitals of the Udmurt Republic: analysis for 2005-2010. Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. 2012; 1: 33-36. [In Russian].
4. БузOVERЯ М.Э., Щербак Ю.П., Шишпор И.В. и др. Микроструктурный анализ биологических жидкостей. Журнал технической физики. 2012 (Т. 82); 7: 123-128.
Buzerova ME, Scherbak Yu.P., Shishpor I.V. and others. Microstructural analysis of biological fluids. Journal of Technical Physics. 2012 (T. 82); 7: 123-128. [In Russian].
5. Савина Л.В., Павлищук С.А., Болотова Е.В. и др. Кристаллоскопические маркеры гиперактивности системы медиаторов. Кубанский научный медицинский вестник. 2006; 1-2: 92-95.

- Savina L.V., Pavlischuk S.A., Bolotova E.V. and others. Crystalloscopic markers of a system of mediator's hyperactivity. *Kuban Scientific Medical Herald*. 2006; 1-2: 92-95. [In Russian].
6. Потехина Ю.П., Зубеев П.С., Страхов А.В. и др. Кристаллографический анализ биологических жидкостей при желчнокаменной болезни. *Международный медицинский журнал. Клиника. Диагностика. Лечение*. 2000 (Т. 6); 5: 469. Potekhina Yu.P., Zubeev P.S., Strakhov A.V. and others. Crystallographic analysis of biological fluids in cholelithiasis. *International Medical Journal. Clinic. Diagnostics. Treatment*. 2000 (Т. 6); 5: 469. [In Russian].
7. Потехина Ю.П. Морфологическое исследование желчи в диагностике заболеваний желчевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003; 3 92-98. Potekhina Yu.P. Morphological study of bile in the diagnosis of diseases of the biliary tract. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2003; 3 92-98. [In Russian].
8. Груздев М.П. Значение кристаллооптических свойств биосред в диагностике и оценке эффективности лечения заболеваний гепатопанкреатической зоны. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Челябинск. 2000: 29 с. Gruzdev M.P. The value of crystal optical properties of biomed in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of diseases of the hepatopancreatic zone. Author. diss. ... Dr. med sciences. Chelyabinsk. 2000: 29p. [In Russian].
9. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Возможности использования кристаллооптических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 4: 26-30. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. The possibility of using the crystal-optical properties of bile in the early diagnosis of gallstone disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011; 4: 26-30. [In Russian].
10. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.П., Касаткина М.Г. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. *Лабораторное дело*. 1978; 3: 149-153. Miroshnichenko V.P., Gromashevskaya L.P., Kasatkina M.G. Determination of bile acids and cholesterol in bile. *Laboratory work*. 1978; 3: 149-153. [In Russian].
11. Рединова Т.Л. Кариес зубов. Ижевск, 2011: 96 с. Redinova T.L. Dental caries. Izhevsk, 2011: 96 p. [In Russian].
12. Потехина Ю.П., Зубеев П.С., Страхов А.В. Кристаллография и вискозиметрия при желчнокаменной болезни. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001; 3: 33-35. Potekhina Yu.P., Zubeev P.S., Strakhov A.V. Crystallography and viscometry of cholelithiasis. *Clinical laboratory diagnostics*. 2001; 3: 33-35. [In Russian].
13. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и при патологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 4: 3-12. Ilchenko A.A. Bile acids in health and disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2010; 4: 3-12. [In Russian].
14. Хохлачева Н.А., Сергеева Н.Н., Вахрушев Я.М. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 1(27): 34-39. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-34-39. Khokhlacheva N.A., Sergeeva N.N., Vakhrushev Ya.M. Age and gender features of the development of gallstone disease. *Archive of internal medicine*. 2016; 1 (27): 34-39. DOI: 10.20514 / 2226-6704-2016-6-1-34-39. [In Russian].
15. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. Москва: Атмосфера, 2006: 415с. Ivanchenkova R.A. Chronic diseases of the biliary tract. Moscow: Atmosphere, 2006: 415p. [In Russian].
16. Парфенов В.Г., Кузнецов В.В. Особенности физико-химических свойств желчи при ЖКБ. *Гастробуллетень*. 2001; 2-3 (материалы (тезисы докладов) 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2001»); 64. Parfenov V.G., Kuznetsov V.V. Features of the physico-chemical properties of bile of gallstone disease. *Gastro Bulletin*. 2001; 2-3 (materials (abstracts) of the 3rd Russian Scientific Forum «St. Petersburg — Gastro 2001»); 64. [In Russian].
17. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Факторы, способствующие образованию желчных камней и их взаимодействие. *Терапевтический архив*. 2010; 1: 8-11. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A. Factors contributing to the formation of gallstones and their interaction. *Therapeutic archive*. 2010; 1: 8-11. [In Russian].
18. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация). Ижевск: Типография УДГУ, 2014; 132 с. Vakhrushev Ya.M., Khokhlacheva N.A., Gorbunov A.Yu. Gallstone disease (epidemiology, early diagnosis, clinical examination). Izhevsk: UDGU Typography, 2014; 132 p. [In Russian].
19. Carey M.C., Cohen D.E. Biliary transport of cholesterol in vesicles, micelles and liquid crystals. *Bile Acids and the Liver*: MTP Press, 2007: 287-300.
20. Савина Л.В., Кокуева О.В., Голованова Е.С. и др. Кристаллооптические структуры желчи при хроническом бескаменном холецистите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002; 5: 59-62. Savina L.V., Kokueva O.V., Golovanova E.S. and others. Crystal-optical structures of bile in chronic beskamenny cholecystitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2002; 5: 59-62. [In Russian].
21. Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В. и др. Морфометрическое исследование желчи и возможное его использование в ранней диагностике желчнокаменной болезни. *Материалы 41-й Научной сессии ЦНИИГ «Расширяя границы»*. Москва, 5-6 марта 2015: Г31-32. Khokhlacheva N.A., Suchkova E.V. Morphometric study of bile and its possible use in the early diagnosis of cholelithiasis. *Materials of the 41st Scientific Session of the CNIIG "Expanding Borders"*. Moscow, March 5-6, 2015: Г31-32. [In Russian].

А

Статья получена/Article received 31.08.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
24.10.2018 г.