

11. Oulis, C. The effectiveness of mandibular infiltration compared to mandibular block anesthesia in treating primary molars in children / C. Oulis, G. Vadiakas, A. Vasilopoulou // *Pediatr. Dent.* — 1996. — Vol. 18, № 4. — P.301—305.
12. Yassen, G.H. Evaluation of mandibular infiltration versus mandibular block anaesthesia in treating primary canines in children / G.H. Yassen // *Int. J. Paediatr. Dent.* — 2010. — Vol. 20, № 1. — P.43—49.
13. Schwartz, S. Local Anesthesia in Pediatric Dentistry. Continuing Education Units. Crest® Oral-B® at dentalcare.com / S. Schwartz // *Continuing Education Course.* — 2012. — 31 p.

REFERENCES

1. Vassmanova, E.V. Osobennosti mestnogo obezbolivaniya u detei / E.V. Vassmanova, E.N. Anisimova, E.V. Zoryan [i dr.] // *Stomatologiya.* — 1996. — № 6. — S.44—49.
2. D'yakova, S.V. Stomatologiya detskaya. Hirurgiya / S.V. D'yakova. — M.: Medicina, 2009. — 384 s.
3. Kazakova, L.N. Optimizatsiya anesteziologicheskogo posobiya pri lechenii kariesa i ego oslozhenii u detei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / L.N. Kazakova. — Volgograd, 2005. — 23 s.
4. Makeeva, I.M. Sravnitel'naya ocenka dopolnitel'nykh mestnykh metodov obezbolivaniya pri ostrom pul'pite / I.M. Makeeva, A.I. Erohin, V.V. Voronkova, A.V. Kuzin // *Maestro stomatologii.* — № 46. — S.92—96.
5. Persin, L.I. Stomatologiya detskogo vozrasta / L.I. Persin, V.M. Elizarova S.V. D'yakova. — 5-e izd., pererab. i dop. — M.: Medicina, 2003. — 640 s.
6. Arrow, P. A comparison of articaine 4% and lignocaine 2% in block and infiltration analgesia in children / P. Arrow // *Australian Dental Journal.* — 2012. — Vol. 7. — P.1834—1838.
7. Ashkenazi, M. Effectiveness of computerized delivery of intrasulcular anesthetic in primary molars / M. Ashkenazi, S. Blumer, I. Eli // *Am. Dent. Assoc.* — 2005. — Vol. 136(10). — P.1418—1425.
8. Daggal, M.S. Lechenie i restavratsiya molochnykh zubov / M.S. Daggal, M.E.Dzh. Kerzon, S.A. Feil [i dr.]; per. s angl.; pod red. prof. T.F. Vinogradovoi. — M.: MEDpress-inform, 2006. — 160 s.
9. Dudkiewicz, A. Effectiveness of mandibular infiltration in children using the local anesthetic Ultracaine / A. Dudkiewicz, S. Schwartz, R. Laliberte // *J. Canad. Dent. Assoc.* — 1987. — Vol. 1(53). — P.29—31.
10. Malamed, S.F. Local anesthetic considerations in dental specialties / S.F. Malamed // *Handbook of Local Anesthesia.* — 5th ed. — P.269.
11. Oulis, C. The effectiveness of mandibular infiltration compared to mandibular block anesthesia in treating primary molars in children / C. Oulis, G. Vadiakas, A. Vasilopoulou // *Pediatr. Dent.* — 1996. — Vol. 18, № 4. — P.301—305.
12. Yassen, G.H. Evaluation of mandibular infiltration versus mandibular block anaesthesia in treating primary canines in children / G.H. Yassen // *Int. J. Paediatr. Dent.* — 2010. — Vol. 20, № 1. — P.43—49.
13. Schwartz, S. Local Anesthesia in Pediatric Dentistry. Continuing Education Units. Crest® Oral-B® at dentalcare.com / S. Schwartz // *Continuing Education Course.* — 2012. — 31 p.

© З.Ш. Миннуллина, 2014

УДК 616.154.36-07:543.544

УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ПОМОЩЬЮ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

ЗУХРА ШАМИЛЕВНА МИННУЛЛИНА, очный аспирант кафедры терапии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань, Россия, тел. 8-919-641-77-00, e-mail: zukhra-minnullina@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — оценка эффективности, безопасности и информативности функционального метода определения желчных кислот в сыворотке крови с помощью газожидкостной хроматографии. *Материал и методы.* Для определения содержания желчных кислот был выбран метод газожидкостной хроматографии. Эффективность данного метода показана на примере определения холевой, дезоксихолевой, урсодезоксихолевой, хенодезоксихолевой кислот, имеющих диагностическое значение. Уникальность данной методики состоит в том, что впервые показана на хроматограмме взаимосвязь качественного и количественного состава желчных кислот в крови с клиническими проявлениями патологии гепатобиллиарного тракта. *Результаты.* На основании обработки хроматограмм вычислены относительные поправочные коэффициенты метиловых эфиров желчных кислот. Полученные хроматограммы оценивали по методу внутренней стандартизации. Определились первичные желчные кислоты, такие как холевая, хенодезоксихолевая и вторичные желчные кислоты — урсодезоксихолевая и дезоксихолевая. Их соотношение в сыворотке крови контрольных лиц составила в среднем 1:1:0,8:0,2 (0,67 мг%:0,66 мг%:0,44 мг%:0,33 мг%). Пол и возраст не оказывают влияния на содержание желчных кислот. Общая сумма желчных кислот составила в среднем (1,66±0,27) мг%. *Вывод.* Определение основных желчных кислот в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии является достаточно точным, малоинвазивным и информативным. Представлено наличие прямой корреляционной зависимости между качественным и количественным составом желчных кислот в сыворотке крови с развитием клинической картины, что позволит проводить более раннюю диагностику заболеваний.

Ключевые слова: газожидкостная хроматография, желчные кислоты: холевая, хенодезоксихолевая, урсодезоксихолевая, дезоксихолевая.

THE IMPROVED METHOD OF DETERMINING BILE ACIDS IN SERUM BY GAS-LIQUID CHROMATOGRAPHY

ZUKHRA SH. MINNULLINA, postgraduate student of the Department of therapy of SBEI APE «Kazan State Medical Academy» of Russian Ministry of Health, Kazan, Russia, tel. 8-919-641-77-00, e-mail: zukhra-minnullina@yandex.ru

Abstract. Aim. Evaluation of efficacy, safety and functional method of determining informativeness of bile acids in serum by gas-liquid chromatography. *Material and methods.* To determine the content of bile acids has been selected by gas-liquid chromatography. The effectiveness of this method is shown by the example of determination of cholic,

deoxycholic, ursodeoxycholic, chenodeoxycholic acids having diagnostic value. The uniqueness of this method lies in the fact that for the first time will be shown in the chromatogram relationship qualitative and quantitative composition of bile acids in the blood with clinical manifestations of hepatobiliary tract pathology. *Results.* Based on the processing of chromatograms calculated relative correction factors of methyl esters of bile acids. The resultant chromatograms were evaluated by the method of internal standardization. Determined by the primary bile acids, such as cholic, chenodeoxycholic and secondary bile acids: deoxycholic and ursodeoxycholic. Their ratio in the blood serum of control subjects averaged 1:1:0,8:0,2 (0,67 mg%:0,66 mg%:0,44 mg%:0,33mg%). Gender and age did not affect the content of bile acids. The total amount of bile acids averaged (1,66±0,27) mg%. *Conclusion.* Determination of the main bile acids in serum by gas-liquid chromatography is sufficiently accurate, minimally invasive and informative. Represented a direct correlation between the qualitative and quantitative composition of bile acids in the serum with the development of the clinical picture, which would enable earlier diagnosis of diseases.

Key words: GLC, bile acids: cholic, chenodeoxycholic, deoxycholic, cholic acid methyl esters, bile acid conjugates.

Значительное распространение заболеваний печени и желчевыделительной системы, а также трудности их распознавания побуждают искать более надежные и достаточно информативные методы диагностики. В связи с этим количественное определение желчных кислот в сыворотке крови приобретает важное значение для диагностики и оценки эффективности лечения. Для количественного и качественного определения содержания желчных кислот в крови был выбран метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Данное исследование проводилось в гастроэнтерологическом отделении МУЗ ГKB № 7, на кафедре терапии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России и в госпитале МВД. Основную группу составили 100 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом: стеатоз печени и желчекаменная болезнь, находящиеся на стационарном лечении. Диагноз исследуемой нозологии устанавливался на основании общепринятых эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Контрольную группу составили 20 человек, которые в анамнезе и по данным лабораторных, клинических и инструментальных методов, не имели признаки той или иной патологии гепатобиллиарного тракта. Кровь у пациентов бралась однократно. Для решения поставленных задач больным проводились методы обследования: общеклинические (жалобы, анамнез и объективный осмотр с учетом антропометрических данных), лабораторные методы исследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, билирубин общий, прямой, ЩФ, ГГТ, общий белок, креатинин, мочевины; фибротест, инструментальные методы исследования: УЗИ гепатобиллиарной зоны, фибро-скан, специальные методы исследования: тандемный хромато-масс-спектрометр для определения в крови 5 видов желчных кислот (холевая, хенодезоксихолевая, дезоксихолевая, литохолевая, урсодезоксихолевая). Критерии исключения составили лица с наличием активного вирусного гепатита С или В, с наличием хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, почечной недостаточности (клиренс — менее 50 мл/мин), с тяжелой анемией, печеночной недостаточностью, декомпенсированным циррозом печени, аутоиммунным заболеванием, тяжелой депрессией с суицидальными намерениями, декомпенсированным сахарным диабетом, заболеванием щитовидной железы (в том числе тиреотоксикозом), а также беременные и женщины в период лактации. Эффективность данного метода показана на примере определения холевой, дезоксихолевой, урсодезоксихолевой, хенодезоксихолевой кислот, имеющих диагностическое значение.

В данной работе описан метод выделения, очистки и анализа желчных кислот в виде их производных —

метиловых эфиров из сыворотки крови методом газовой хроматографии. Изначально сыворотку в объеме 5 мл экстрагировали встряхиванием со 100 мл хлороформ-метаноловой смеси (2:1) в течение 0,5 ч по методике Фолча с некоторыми видоизменениями, после чего фильтровали. Для расслоения фаз в смесь добавляли 25 мл бидистиллированной воды и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Верхний водный слой, содержащий водорастворимые нелипидные вещества, осторожно отсасывали при помощи водоструйного насоса и выпаривали в фарфоровой чашке досуха. Затем к содержимому чашки добавляли 10 мл бидистиллированной воды, 5 мл этиленгликоля и 5 мл NaOH, переносили в реакционную колбу, гидролизировали в течение 3—4 ч на глицериновой базе при температуре 140—145°C. После охлаждения все содержимое колбы переносили в делительную воронку и добавляли 50 мл дистиллированной воды, подкисляли 10% раствором соляной кислоты и экстрагировали дважды серным эфиром. Эфирные экстракты объединяли, промывали дистиллированной водой до pH 7,0 и сушили с сернокислым натрием (Na₂SO₄). Затем отгоняли эфир досуха и сухой остаток метилировали с диазометаном в водном метаноле. Добавляя эфирный раствор диазометана, перемешивали до тех пор, пока не появлялось устойчивое слабо-желтое окрашивание. После чего растворитель отгоняли под вакуумом, остаток растворяли в эфире, промывали разбавленным раствором едкого натра, выкристаллизованные образцы рассматривались как метиловые эфиры желчных кислот. Сухие метиловые эфиры растворяли в 0,2 мл этанола и подогревали при 50°C в хорошо закрытых флаконах. К соответствующему количеству смеси желчных кислот добавляли определенное количество эргостерина (внутренний стандарт), после чего смесь была подвергнута ГЖХ. Для идентификации образцов желчных кислот сыворотки крови были приготовлены искусственные смеси из хроматографически чистых стандартов метиловых эфиров желчных кислот (холевой, хенодезоксихолевой и дезоксихолевой) фирмы «Falk» (ФРГ). На основании обработки хроматограмм смеси вычислены относительные поправочные коэффициенты метиловых эфиров желчных кислот. Полученные хроматограммы оценивали по методу внутренней стандартизации. Однако данный метод выделения и очистки оказался весьма трудоемким, поскольку важным критерием в данной методике было то, что образцы не должны были содержать влаги после метилирования, однако добиться этого было весьма проблематично.

В связи с этим методика определения желчных кислот была усовершенствована. Указанные кислоты выделяли из сыворотки методом твердофазной экстракции. Для анализа достаточно было 0,5 мл сыворотки венозной крови, полученной стандартным способом. Разбавленную метанолом в отношении 1:1 сыворотку сажали на патрон для твердофазной экстракции, содержащий сорбент С18. Патрон предварительно промывали 1 мл метанола и 1 мл воды со скоростью 2 капли в секунду. Сорбент элюировали изопропанолом, водой и метанолом по 1 мл с указанной скоростью. Первые две фракции не содержали аналитов и отбрасывались.

Аналиты элюировались метанолом в конический приемник. Метанол сдували азотом досуха при небольшом нагревании (60—70°C). К сухому остатку добавляли 1 мл диазометана в диэтиловом эфире, интенсивно встряхивали и давали эфиру испариться. К сухому остатку добавляли 0,1 мл трифторуксусного ангидрида, интенсивно встряхивали, добавляли 0,2 мл гексана; аликвоту полученного раствора вводили в хроматограф.

Анализ проводили на хроматографе «Хромос ГХ-1000» с капиллярной колонкой НР-5 длиной 30 м, внутренним диаметром 0,32 мм и толщиной пленки жидкой фазы 0,32 мкм. Температура испарителя составляла 290°C, детектора (пламенно-ионизационный) — 320°C. Температуру термостата колонки программировали следующим образом: стартовую температуру 280°C поддерживали в течение 3 мин, затем со скоростью 2°C/мин повышали до 300°C; при указанной температуре выдерживали в течение 5 мин, затем со скоростью 4°C/мин повышали температуру до 310°C; при этой температуре доводили анализ до завершения (около 20 мин).

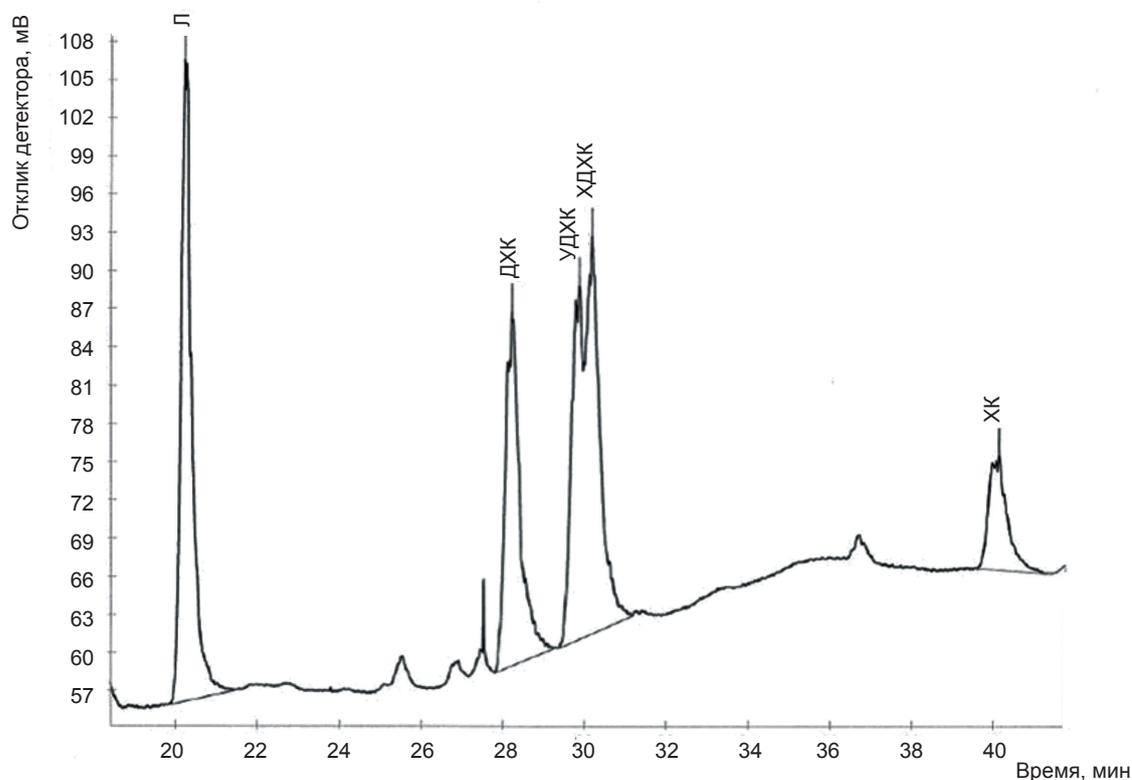
Общее время температурной программы составляло немногим более 40 мин, что существенно отличалось от первой методики.

Для стабильного воспроизведения хроматографического процесса газ-носитель (азот 99,99%) подавался с постоянной линейной скоростью 25 см/с. Для защиты колонки от перегрузки на сброс из испарителя подавалось 10 мл/мин, что обеспечивало коэффициент деления пробы 1:7.

Хроматограмма тестовой смеси желчных кислот, добавленных к сыворотке крови в количестве 0,2 мг/мл, представлена на рисунке.

Концентрация холевой кислоты составила 0,5 мкг/мл, хенодезоксихолевой — 3 мкг/мл, литохолевой — 2,5 мкг/мл, дезоксихолевой и урсодезоксихолевой кислот — 4 мкг/мл; всего в сумме 10 мкг/мл. Их соотношение в сыворотке крови контрольных лиц составило в среднем 1:1:0,8:0,2 (0,67 мг%:0,66 мг%:0,44 мг%:0,33 мг%). Пол и возраст не оказывали влияния на содержание желчных кислот. Общая сумма желчных кислот составила в среднем (1,66±0,27) мг%.

Как видно из рисунка, метод достаточно чувствителен для определения реальных концентраций желчных кислот. Для определения меньших концентраций может быть использована конфигурация хроматографа с электрозахватным детектором. Очистка экстракта методом твердофазной экстракции позволяет надежно избавиться от влияния компонентов матрицы на хроматографический процесс. Неидентифицированные артефакты на хроматограмме могут принадлежать другим желчным кислотам или их конъюгатам с таурином или глицином, но они не мешают количественному определению целевых аналитов. Очередной задачей настоящего исследо-



Газожидкостная хроматограмма желчных кислот:
Л — литохолевая; ДХК — дезоксихолевая; УДХК — урсодезоксихолевая;
ХДХК — хенодезоксихолевая; ХК — холевая

вания может быть применение электронозахватного детектора для определения меньших концентраций желчных кислот. В качестве другого направления можно рассмотреть применение других дериватирующих агентов (силирующих, бутилирующих или некоторых иных) для получения производных, лучше разделяющихся в более мягких условиях хроматографирования.

Таким образом, определение основных желчных кислот в сыворотке крови методом ГЖХ является достаточно информативным. Практическая значимость метода заключается в том, что эти данные можно использовать для дифференциации различной патологии печени и желчевыводительной системы. А также для изучения клиренса желчных кислот в нагрузочных пробах. Точное определение содержания желчных кислот в сыворотке крови приобретает важное значение для оценки эффективности лечения при использовании различных литолитических препаратов с целью химического растворения желчных камней в случае желчнокаменной болезни. Результаты исследования состава и содержания желчных кислот могут быть использованы для определения функционального состояния. Все это показывает перспективность развития всесторонних исследований по выявлению существующей связи между химией желчных кислот и другими компонентами желчи, включая их трансформацию и методы определения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Богомолов, П.О.* Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит / П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова // *Болезни печени и желчевыводящих путей* / под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — 2005. — С.205—216.
2. *Ивашкин, В.Т.* Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2002. — № 1. — С.4—9.
3. *Илюшина, Т.В.* Диагностические возможности лучевых методов исследования в выявлении жировой дистрофии печени / Т.В. Илюшина, В.А. Ратников, А.Н. Ковалев [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2004. — № 1. — С.79—80.
4. *Исаков, В.А.* Статины и печень: друзья или враги? / В.А. Исаков // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. — 2008. — Т. 1, № 5. — С.372—374.
5. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — № 3. — С.12—15.
6. *Лазебник, Л.Б.* Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, Н.В. Мельникова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2009. — № 3. — С.69—77.
7. *Мизандари, М.Т.* Комплексная лучевая диагностика диффузной патологии печени (жировой гепатоз, хронический гепатит, цирроз) / М.Т. Мизандари, А.С. Мтварадзе, О.У. Урушадзе [и др.] // *Медицинская визуализация*. — 2009. — № 1. — С.60—65.
8. *Северов, М.Н.* Биопсия печени: целесообразность, противопоказания и осложнения / М.Н. Северов, Е.Р. Наместников, В.А. Рамеев // *Врач*. — 2008. — № 10. — С.36—38.
9. *Хомерики, С.Г.* Клиническая морфология печени по материалам пункционных биопсий в ЦНИИГ за последние 10 лет / С.Г. Хомерики, С.Д. Шепелева // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2007. — № 1. — С.136.

10. *Шерлок, Ш.Д.* Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Ш.Д. Шерлок. — М., 2002. — С.425—426.
11. *Яковенко, Э.П.* Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение / Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, В.П. Григорьева [и др.] // *Качество жизни. Медицина*. — 2004. — № 2(5). — С.55.
12. *Kichian, K.* Nonalcoholic fatty liver disease in patients investigated for elevated liver enzymes / K. Kichian, L.M. Gramlich, V.G. Bain [et al.] // *Clin. and Invest. Med.* — 2009. — Vol. 4. — P.199—200.
13. *Lefkowitz, J.H.* Hepatobiliary pathology / J.H. Lefkowitz // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 19. — P.185—193.
14. *Moseley, R.H.* Liver and biliary tract / R.H. Moseley // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 19. — P.181—184.

REFERENCES

1. *Bogomolov, P.O.* Steatoz pecheni i nealkogol'nyi steatogepatit / P.O. Bogomolov, Yu.O. Shul'pekova // *Bolezni pecheni i zhelchevyvodyaschih putei* / pod red. V.T. Ivashkina. — 2-e izd. — 2005. — S.205—216.
2. *Ivashkin, V.T.* Klinicheskaya gepatologiya segodnya i zavtra / V.T. Ivashkin, A.O. Bueverov // *Rossiiskii zhurnal gastrologii, gepatologii, koloproktologii*. — 2002. — № 1. — S.4—9.
3. *Ilyushina, T.V.* Diagnosticheskie vozmozhnosti luchevyh metodov issledovaniya v vyavlenii zhirovoi distrofii pecheni / T.V. Ilyushina, V.A. Ratnikov, A.N. Kovalev [i dr.] // *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. — 2004. — № 1. — С.79—80.
4. *Isakov, V.A.* Statiny i pechen': druz'ya ili vragi? / V.A. Isakov // *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya*. — 2008. — Т. 1, № 5. — С.372—374.
5. *Klinicheskie perspektivy v gastroenterologii, gepatologii*. — 2010. — № 3. — С.12—15.
6. *Lazebnik, L.B.* Aterogennaya dislipidemiya i insulinorezistentnost', associirovannye s nealkogol'noi zhirovoi boleznyu pecheni (shodstva i razlichiya), differencirovanniy podhod k terapii / L.B. Lazebnik, L.A. Zvenigorodskaya, N.V. Mel'nikova [i dr.] // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. — 2009. — № 3. — С.69—77.
7. *Mizandari, M.T.* Kompleksnaya lucheвая diagnostika diffuznoi patologii pecheni (zhirovoi gepatoz, hronicheskii gepatit, cirroz) / M.T. Mizandari, A.S. Mtvradze, O.U. Urushadze [i dr.] // *Medicinskaya vizualizaciya*. — 2009. — № 1. — С.60—65.
8. *Severov, M.N.* Biopsiya pecheni: celesoobraznost', protivopkazaniya i oslozhneniya / M.N. Severov, E.R. Namestnikov, V.A. Rameev // *Vrach*. — 2008. — № 10. — С.36—38.
9. *Homeriki, S.G.* Klinicheskaya morfologiya pecheni po materialam punkcionnyh biopsii v CNIIG za poslednie 10 let / S.G. Homeriki, S.D. Shepeleva // *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. — 2007. — № 1. — С.136.
10. *Sherlok, Sh.D.* Zabolevaniya pecheni i zhelchnyh putei: per. s angl. / Sh.D. Sherlok. — М., 2002. — С.425—426.
11. *Yakovenko, E.P.* Metabolicheskie zabolevaniya pecheni: nealkogol'nyi steatoz i steatogepatit. Diagnostika i lechenie / E.P. Yakovenko, N.A. Agafonova, V.P. Grigor'eva [i dr.] // *Kachestvo zhizni. Medicina*. — 2004. — № 2(5). — С.55.
12. *Kichian, K.* Nonalcoholic fatty liver disease in patients investigated for elevated liver enzymes / K. Kichian, L.M. Gramlich, V.G. Bain [et al.] // *Clin. and Invest. Med.* — 2009. — Vol. 4. — P.199—200.
13. *Lefkowitz, J.H.* Hepatobiliary pathology / J.H. Lefkowitz // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 19. — P.185—193.
14. *Moseley, R.H.* Liver and biliary tract / R.H. Moseley // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 19. — P.181—184.