



Оценка клинической эффективности использования гимекромона в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой при билиарной патологии

Каримов М. М.¹, Рустамова М. Т.², Собирова Г. Н.², Хайруллаева С. С.²

¹ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», (ул. Хуршида, 4, г. Ташкент, Узбекистан)

² Ташкентская Медицинская Академия, (Фаробий, 2, г. Ташкент, 100109, Узбекистан)

Для цитирования: Каримов М. М., Рустамова М. Т., Собирова Г. Н., Хайруллаева С. С. Оценка клинической эффективности использования гимекромона в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой при билиарной патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3): 65–70. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-65-70

✉ Для переписки:

Рустамова

Мамлакат

Тулябаевна

mamlakatrustamova2018

@mail.ru

Каримов Мирвосит Мирвосикович, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии
Рустамова Мамлакат Тулябаевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1
Собирова Гузаль Наимовна, д.м.н., доцент кафедры
Хайруллаева Санам Сагдуллаевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1

Резюме

В статье представлены результаты клинического наблюдения оценки сравнительной эффективности монотерапии урсодезоксихолевой кислоты и ее комбинации с гимекромонам в дозировках 600 мг и 1200 мг у 368 больных с билиарной патологией.

В исследовании установлено выраженное улучшение показателей у большинства больных в наблюдаемых группах (84,7% в группе УДКХ, 85,9% в группе УДКХ + Гимекромон 600 мг, 87,9% в группе УДКХ + Гимекромон 1200 мг). Оценка эффективности гимекромона в дозировке 600 мг/сутки и 1200 мг/сутки в комбинации с УДКХ показала, что купирование симптоматики билиарной дисфункции имело дозозависимый эффект и применение дозировки гимекромона в дозе 1200 мг/сутки имело более выраженный клинический эффект.

Ключевые слова: гимекромон, урсодезоксихолевая кислота, билиарная патология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: KCGBKР



Assessment of the clinical effectiveness of use of hymecromone in combination with ursodeoxycholic acid in biliary pathology

M. M. Karimov¹, M. T. Rustamova², G. N. Sobirova², S. S. Khairullaeva²

¹ State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation", (4, Khurshid st., Tashkent, Uzbekistan)

² Tashkent Medical Academy, (2, Farobiy, Tashkent, 100109, Uzbekistan)

For citation: Karimov M. M., Rustamova M. T., Sobirova G. N., Khairullaeva S. S. Assessment of the clinical effectiveness of use of hymecromone in combination with ursodeoxycholic acid in biliary pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 65–70. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-65-70

✉ Corresponding author:

Mamlakat T.

Rustamova

mamlakatrustamova2018

@mail.ru

Mirvosit M. Karimov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology
Mamlakat T. Rustamova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases No. 1; ORCID: 0000-0002-2363-5215
Guzal N. Sobirova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department
Sanam S. Khayrullaeva, MD PhD, assistant at the department of propaedeutics of internal diseases No. 1

Summary

The article presents the results of a clinical evaluation of the comparative effectiveness of monotherapy with ursodeoxycholic acid and its combination with himecromone at dosages of 600 mg and 1200 mg in 368 patients with biliary pathology.

The study revealed a significant improvement in the indicators of the majority of patients in the observed groups (84.7% in the UDCA group, 85.9% in the UDCA + Gimecromone 600 mg group, 87.9% in the UDCA + Gimecromone 1200 mg group). Evaluation of the effectiveness of gimecromone at a dosage of 600 mg/day and 1200 mg/day in combination with UDCA showed that the relief of symptoms of biliary dysfunction had a dose-dependent effect and the use of gimecromone at a dose of 1200 mg /day had a more pronounced clinical effect.

Keywords: himecromone, ursodeoxycholic acid, biliary pathology

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

На сегодняшний день в гастроэнтерологической практике сохраняется устойчивая тенденция к росту болезней билиарного тракта. После функциональной диспепсии это наиболее частая причина обращаемости к врачу-гастроэнтерологу [1, 2]. Поводом для таких обращений обычно являются различные так называемые дисфункциональные расстройства сфинктера Одди и/или желчного пузыря (ЖП). В патогенезе этого симптомокомплекса важную роль играют нарушения моторики желчевыводящих путей и тонуса сфинктерного аппарата, главным образом сфинктера Одди. До настоящего времени при определении клинических критериев билиарной дисфункции и, соответственно, основных фармакологических подходов к ее коррекции возникает много противоречивых моментов [3]. К сегодняшнему дню в международной практике основным документом, определяющим диагностику и тактику лечения данной категории больных, являются Римские критерии IV, где в основу угла ставятся проблемы висцеральной гиперчувствительности. Однако, практика показывает, что не всегда можно опираться на эти протоколы лечения. Всемирный конгресс гастроэнтерологов (Бангкок, 2002) определил, что медицина, основанная на доказательствах, требует не консенсуса, а доказательств. Там же было констатируемо, что дисфункцию сфинктера Одди следует отнести не к четко охарактеризованным заболеваниям, а к состояниям с вариабельным взаимоотношением «дисфункция – симптом» [4]. Кроме того, было подчеркнуто, что нарушенное опорожнение ЖП хорошо известно, как следствие воспалительного повреждения, механической обструкции или автономной денервации. В отсутствие этих условий не вполне ясно, можно ли рассматривать замедленное опорожнение ЖП, как отдельную клиническую проблему. Это важные положения, которые нацеливают на дальнейший поиск для понимания рассматриваемой клинической ситуации [5].

Длительный застой желчи в билиарном тракте вследствие гипомоторной дисфункции ЖП и гипертонуса сфинктера Одди по мнению Я. С. Циммермана способствуют развитию вторичных воспалительных и застойных процессов в ней и может даже служить пусковым моментом формирования желчекаменной болезни. В практике работы врачей гастроэнтерологов в Узбекистане

крайне редко ставится диагноз билиарная дисфункция, и данные пациенты наблюдаются и лечатся с диагнозом хронический бескаменный холецистит (шифр К 81). Соответственно образом, диагноз билиарная дисфункция и хронический бескаменный холецистит в повседневной практике врача гастроэнтеролога и терапевта могут быть сопутствующими диагнозами или синонимами.

Имеется довольно большое количество публикаций исследователей по проблемам этиологии, патогенеза, классификации, дифференциальной диагностики и клинических проявлений билиарной дисфункции. Однако многие вопросы дифференцированной и эффективной фармакотерапии этой патологии остаются нерешенными. При дисфункции ЖП, обусловленной нарушением его тонуса, и дисфункции сфинктера Одди часто используются системные спазмолитические препараты. [6]. Вместо с тем, при использовании данных препаратов, помимо их непосредственного воздействия на гладкую мускулатуру билиарного тракта, также наблюдаются системные воздействия на мускулатуру других органов и систем, что в ряде случаев становится причиной развития нежелательных явлений и часто ограничивает применение этих препаратов [7]. Соответственно, одним из значимых вопросов терапии расстройств билиарного тракта является поиск препаратов, обладающих наиболее физиологичным механизмом коррекции существующих нарушений и имеющих минимальное количество побочных эффектов. К таким препаратам, несомненно, относится гимекромон. В Узбекистане он продается под торговым наименованием «Одестон», регистрационное удостоверение принадлежит компании «Adamed Pharma S. A.». Согласно официальной инструкции по применению препарата Гимекромон, таблетки имеют дозировку 200 мг. При этом максимальная суточная доза составляет 1200 мг, а рекомендуемый курс лечения составляет 2–3 недели. В Европе дозировка таблеток составляет 200–400 мг, а суточная доза варьирует от 600 до 2400 мг. Гимекромон используется главным образом, из-за наличия у него холеретического и спазмолитического действия.

Целью исследований явилось оценка клинических преимуществ сочетанной терапии урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 12–15 мг/кг/сутки

с гимекромоном (в дозировке 600 и 1200 мг/сутки) у больных с дисфункцией билиарного тракта.

Больные с верифицированным диагнозом хронического бескаменного холецистита были разделены на репрезентативные группы, сопоставимыми по полу, возрасту, анамнезу и особенностям клинического течения заболевания. Больные были разделены на следующие группы исследования: 1 группа – 105 рандомизированных пациентов, получавших монотерапию УДХК в течение 3 последовательных недель в дозе 12–15 мг/кг/

сутки; 2 группа – 107 рандомизированных пациентов, получавших сочетанную терапию УДХК в дозе 12–15 мг/кг/сутки с гимекромоном в дозе 200 мг 3 раза в день (600 мг/сутки) в течение 3 последовательных недель, 3 группа – 156 рандомизированных пациентов, получавших сочетанную терапию УДХК в дозе 12–15 мг/кг/сутки с гимекромоном в дозе 400 мг 3 раза в день (1200 мг/сутки) в течение 3 последовательных недель.

Длительность наблюдения одного пациента составляла 21 день.

Результаты и их обсуждение

Клинические эффекты проведенных сравнительных исследований применения УДХК и ее комбинации с Гимекромоном в дозировках в 600 и 1200 мг у больных с билиарной дисфункцией оценивали по интенсивности абдоминально-болевого и диспепсических симптомов (табл. 1). Выраженность клинической симптоматики оценивали по 3 балльной системе, где «0» оценивался как отсутствие симптома и «3» балла как выраженная симптоматика заболевания. Абдоминально-болевой синдром оценивали в совокупности болей и тяжести в правом подреберье, поскольку в большинстве анкет пациенты часто затруднялись в определении тяжести и билиарной боли. Как показал анализ полученных результатов, в первой группе больных, принимавших УДХК, было отмечено достоверное купирование как абдоминально-болевой симптоматики, так и диспепсических симптомов. При анализе динамики купирования исследуемых параметров билиарной дисфункции во второй наблюдаемой группе пациентов, принимавших комбинацию УДХК и Гимекромон в дозе 600 мг в сутки, также были отмечены схожие результаты. При этом сравнительный анализ между группой больных, принимавших УДХК и Гимекромон 600 мг, представленный в таблице 3, показал более значимую динамику купирования таких исследуемых параметров, как боль в правом подреберье, запоры и метеоризм.

В группе пациентов, принимавших комбинацию УДХК и Гимекромон в дозировке 1200 мг в сутки, различия были более значимыми. Эти различия, а в частности выраженность купирования таких симптомов, как тошнота, боль в правом подреберье, метеоризм, отрыжка и запор была достоверно больше по сравнению с двумя предыдущими группами наблюдения (табл. 1).

Изучение влияния исследуемых препаратов на моторно-эвакуаторные способности желчного пузыря после пробы с желчегонным завтраком больных с билиарной патологией показали следующие результаты, представленные в таблице 2. Сравнение исходных объемов желчного пузыря наблюдаемых больных до начала лечения и после 3 недельного курса лечения показали достоверное снижение объема желчного пузыря натощак: в группе больных принимавших УДХК разница составила 17,2%, в группе больных принимавших УДХК и Гимекромон 600 мг – 12,4%, и в группе больных принимавших комбинацию УДХК и Гимекромон 1200 мг в сутки – 13,6%.

Сравнение параметров объема желчного пузыря после пробы с желчегонным завтраком до и после трехнедельного курса лечения показало разницу в группе больных, принимавших УДХК – 20,6%, в группе больных, принимавших УДХК и Гимекромон 600 мг в сутки – 17,6%, и в группе больных принимавших УДХК и Гимекромон – 30,1%.

И наконец, степень опорожнения желчного пузыря после желчегонного завтрака по сравнению с началом курса лечения в 1 группе больных, составляла 16,5%, во второй группе больных – 26,9%, и наконец в третьей группе больных – 20,8%. После лечения степень опорожнения желчного пузыря у тех же больных принимавших УДХК была равна 20,0%, в группе больных принимавших УДХК и Гимекромон 600 мг – 31,3%, в группе больных принимавших УДХК и Гимекромон 1200 мг в сутки – 35,9%.

Итогом проведенных инструментальных исследований у наблюдаемых больных была динамика улучшения моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря – в группе УДХК на 20,8%, у больных принимавших комбинацию УДХК и Гимекромон 600 мг – 16,4%, в группе больных принимавших УДХК и Гимекромон 1200 мг – 72,6%, достоверно.

Проведенные наблюдения по показателям периферической крови обследованных во всех трех наблюдаемых группах больных с хроническими холециститами показали, что до лечения у всех пациентов не были отмечены патологические отклонения в исследуемых параметрах. После проведенного курса лечения наблюдения показали, что использование исследуемого препарата никаких отрицательных воздействий на показатели гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ и других параметров не вызывали и все параметры периферической крови находились в пределах нормальных значений. В этой же когорте пациентов мы изучали показатели сывороточных аминотрансфераз и билирубина с целью исключения возможного гепатотоксического эффекта Гимекромона. Исследования показали, что средние значения аминотрансфераз и билирубина у большинства больных соответствовали нормальным значениям. У пациентов третьей группы показатель АлАТ находился исходно в пределах 1,2 норм, что было связано с наличием у этих больных сопутствующей картины неалкогольной жировой болезни на этапе стеатогепатоза. После проведенного курса терапии Гимекромоном, все показатели сывороточных аминотрансфераз и билирубина находились в пределах нормальных показателей.

Таблица 1
Динамика клинической симптоматики больных до и после лечения

жалобы	УДХК, n=105		Гимекромон 600+УДХК, n=107		Гимекромон1200+УДХК, n=156	
	до	после	до	после	до	после
горечь во рту	2,01±0,11	0,16±0,05***	2,21±0,07	0,32±0,04***	1,89±0,09	0,13±0,04***&&
тошнота	2,09±0,09	0,23±0,05***	1,81±0,07^	0,20±0,03***	1,72±0,09^	0,07±0,02***&&
тяжесть и боли в правом подреберье	2,39±0,08	0,43±0,05***	2,31±0,06	0,34±0,04***^	2,20±0,10	0,21±0,06***&&
метеоризм	2,26±0,07	0,55±0,05***	1,94±0,08^	0,33±0,05***^	2,01±0,09^	0,11±0,03***&&
отрыжка	2,07±0,09	0,26±0,04***	1,44±0,08^^	0,26±0,04***	1,47±0,10^^	0,14±0,03***^
запор	1,9±0,12	0,43±0,05***	1,2±0,09^^	0,17±0,03***^	1,32±0,11^	0,12±0,03***^
диарея	0,48±0,09	0,08±0,03***	0,44±0,07	0,10±0,03***^	0,31±0,07	0,12±0,03^

Примечание:
* достоверно по сравнению с показателями до лечения (* P <0,05; ** P <0,01; *** P <0,001)
^ достоверно по сравнению с показателями УДХК (^ P <0,05; ^^ P <0,01; ^^ P <0,001)
& достоверно по сравнению с показателями Гимекромон 600+УДХК (& P <0,05; && P <0,01)

Таблица 2
Динамика объема жёлчного пузыря больных до и после лечения

УЗИ, объем (см²)		УДХК, n=105	Гимекромон600+УДХК, n=107	Гимекромон1200+УДХК, n=156
до лечения	до завтрака	53,4±1,9	37,2±1,3***	36,1±0,92***
	после завтрака	44,6±2,1&&	27,2±0,91***&&&	28,6±0,76***&&
после лечения	до завтрака	44,2±1,3	32,6±0,81***	31,2±0,72***
	после завтрака	35,4±1,6&&&	22,4±0,58***&&&	20,0±0,54***&&&^

Примечание:
* достоверно по сравнению с показателями УДХК (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)
^ достоверно по сравнению с показателями Гимекромон600+УДХК (^-P<0,05)
& достоверно по сравнению с показателями до завтрака (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001)

Закключение

Одним из актуальных вопросов лечения билиарной дисфункции является рациональное использование лекарственных средств, обладающих наиболее физиологичным механизмом коррекции нарушенных процессов желчеобразования и желчевыделения. При этом, идеальная желчегонная терапия подразумевает применение как препаратов обладающих холеретическими, холекинетическими, так и спазмолитическими фармакодинамическими эффектами. Согласно имеющимися протоколам лечения билиарной дисфункции рекомендуется использование препаратов урсodeоксихолевой кислоты (УДХК). Прием УДХК восстанавливает нарушенный метаболизм холестерина, снижая содержание липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и повышая липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), а также снижает индекс насыщения желчи холестерином. Применение препаратов УДХК приводит к улучшению клинической симптоматики, регрессу патологических изменений в стенке желчного пузыря и нормализации липидного обмена. Ее фармакодинамический эффект заключается насыщением пула желчных кислот третичной желчной кислотой – УДХК. Тем самым нормализуются коллоидно-солюбилизационные свойства желчи и ее реологические параметры. Те самым УДХК обладает качествами «истинного» холеретика. Однако, проблемы билиарных дисфункций заключается не только нарушением процессов желчеобразования, но и нарушениями в процессах желчевыделения, вследствие изменений моторно-эвакуаторных

функции билиарного тракта, как на уровне желчного пузыря, так и на уровнях желчевыводящих путей и сфинктера Одди. Данная проблема при лечении билиарных дисфункций требует использования комплексно не только использование холеретических, также и холекинетических, и спазмолитических препаратов. Однако, проблема при данной терапии заключается в том, что в анатомии желчевыводящих путей нет миоцитов, то есть мышечного компонента и ее моторика регулируется наличием NO-ассоциированной эндотелиальной оболочки [8]. Соответственно точкой приложения спазмолитических препаратов являются исключительно сам желчный пузырь и сфинктер Одди. Наиболее оптимальным решением данной проблемы является включение в комплекс фармакотерапии билиарных расстройств препарата – Гимекромон. Это препарат с выраженным спазмолитическими желчегонным действием. Он оказывает фармакодинамический эффект избирательно на желчные пути и сфинктер Одди, не ослабляет кишечную перистальтику и не снижает артериальное давление. Оказывая желчегонное действие, Гимекромон увеличивает объем желчи и повышает секрецию ее компонентов. Уменьшает застой желчи и предотвращает осаждение кристаллов холестерина. Также, его основным фармакодинамическим эффектом является активное воздействие на слизистую оболочку желчевыводящих путей путем активации NO синтеза. Гимекромон обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей,

своевременное и беспрепятственное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку. Гимекромон не обладает прямым желчегонным действием, но, облегчая приток желчи в пищеварительный тракт, усиливает энтерогепатическую рециркуляцию желчных кислот, которые участвуют в первой фазе образования желчи. Преимущество Гимекромона перед другими спазмолитиками заключается в том, что он практически не оказывает влияния на другие гладкие мышцы, в частности, сердечно-сосудистой системы и кишечника. Гимекромон не усиливает сократительную функцию желчного пузыря, он одновременно расслабляет сфинктеры Одди и Люткенса и в отличие от многих желчегонных средств не повышает давление в желчных путях и в результате не провоцирует «желчную колику», что делает его безопасным при желчекаменной болезни. Увеличивая поступление желчи в просвет кишечника, Гимекромон способствует улучшению пищеварения (ликвидации легкой и средней степени хронической билиарной недостаточности) и положительно влияет на моторику кишечника, что приводит к нормализации стула.

Как показали проведенные сравнительные исследования по оценке эффективности УДХК и ее комбинации и Гимекромона у больных с билиарной патологией, все они оказывали в разной степени выраженные положительные эффект. В группе больных, получавших УДХК это выражалось

в купировании прежде всего диспепсической симптоматики, и в меньшей степени улучшении моторно-эвакуаторных способностей желчного пузыря. Это вполне объяснимо, поскольку УДХК обладает свойствами истинного холеретика. Препарат улучшает процессы желчеобразования и насыщает состав желчи нетоксичной третичной желчной кислотой. Это способствует как увеличению объема выделяемой желчи, так и улучшению ее реологических свойств. Однако, у препарата нет холекинетических фармакодинамических эффектов, УДХК не может оказывать спазмолитического эффекта в отношении тонуса как желчного пузыря, так желчевыводящих путей и сфинктера Одди [9].

В группе больных принимавших комбинацию УДХК и Гимекромона в дозе 600 мг/сутки, мы наблюдали положительные эффекты в плане купирования абдоминально-болевой и диспепсической симптоматики, более выраженные чем у пациентов, принимавших УДХК.

В группе пациентов принимавших комбинацию УДХК и Гимекромона в дозировке 1200 мг/сутки были отмечены наиболее выраженные эффекты по степени купирования как абдоминально-болевой и диспепсической симптоматики заболевания, так и в восстановлении моторно-эвакуаторной функции, обусловленные спазмолитическим влиянием на сфинктеры желчевыводящих путей и устранением «функциональной обструкции» желчеоттока.

Выводы

1. В исследовании установлено выраженное улучшение показателей у большинства больных в наблюдаемых группах (84,7% в группе УДХК, 85,9% в группе УДХК + Гимекромон 600 мг, 87,9% в группе УДХК + Гимекромон 1200 мг)
2. На фоне проводимой терапии пациентов с билиарной дисфункцией и диагнозом хронический холецистит отмечалось более выраженное снижение симптомов билиарной диспепсии и абдоминально-болевого синдрома, уменьшение частоты выявления неоднородности желчи/билиарного сладжа по данным

УЗИ и восстановление моторно-эвакуаторной функции отмечалось при сочетанном применении УДХК и Гимекромона, что обусловлено селективным спазмолитическим эффектом препарата.

3. Сравнительная оценка эффективности Гимекромона в дозировке 600 мг/сутки и 1200 мг/сутки в комбинации с УДХК показала, что купирование симптоматики билиарной дисфункции имело дозозависимый эффект и применение дозировки Гимекромона в дозе 1200 мг/сутки имело более выраженный клинический эффект.

Литература | References

1. Kazyulin AN. [Mascs of functional disorders of the biliary tract]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(2):71–81. Russian. PMID: 25993878.
Казюлин А. Н. Маски билиарной дисфункции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;2(114):71–81
2. Dooley S., Anna S. F. Lok, G. Garcia-Tsao, M. Pinzani. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Moscow. Geotar Medicine. 199. – 250 p. (in Russ.)
3. MD. Functional disorders of the biliary tract: problems of diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2012; 2(235):71–7. (In Russ.)
4. Ivashkin V. T., Okhlobystin A. V., Bordin D. S. et al. Resolution of Advisory council «Diagnosis and treatment of biliary sludge». *Russian Journal of Gastroenterology*,

Hepatology, Coloproctology. 2016;26(6):127–134. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–6–127–134.

Ивашкин В. Т., Охлобыстин А. В., Бордин Д. С. и соавт. Резолюция Экспертного совета «Диагностика и лечение больных со сладжем в желчном пузыре». Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(6):127–134. doi: 10.22416/1382–4376–2016–6–127–134.

5. Mekhtiev S. N., Mekhtieva O. A. Functional disorders of biliary tract in practice of outpatient specialists: optimal treatment choice. *Medical alphabet*. 2019;4(38):9–18. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2019–4–38(413)–9–18.

Мехтиева С. Н., Мехтиева О. А. Функциональные расстройства билиарного тракта в практике специалистов амбулаторного звена: оптимальный выбор

- терапии. Медицинский алфавит. 2019;4(38):9–18. doi: 10.33667/2078–5631–2019–4–38(413)–9–18.
6. Minushkin O.N. [Biliary dysfunction, choice of antispasmodic]. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2013(1):11–4. (in Russ.)
- Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013(1):11–4.
7. Selezneva E.Y., Mechetina T.A., Orlova Y.N., Koricheva E.S., Voinovan I.N., Bezaeva I.V., Dubtsova E.A., Bordin D.S. Comparative research of efficacy of monotherapy with UDCA and the combination of UDCA gimekromonom c in patients with biliary sludge2 stages. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(10):94–98. (In Russ.)
- Селезнева ЭЯ, Мечетина ТА, Орлова ЮН, Коричева ЕС, Войнован ИН, Безаева ИВ. и др.
- Сравнительное исследование эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекромомом у больных с билиарным сладжем 2-й стадии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;10(134):94–8.
8. Hoffmann RM, Schwarz G, Pohl C, Ziegenhagen DJ, Kruis W. Gallensäure-unabhängige Wirkung von Hymecromon auf die Gallesekretion und die Motilität der Gallenwege [Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005 Aug 26;130(34–35):1938–43. German. doi: 10.1055/s-2005–872606.
9. Fang Y., Wang H., Zhu W. et al. Antioxidative properties of 4-methylumbelliferone are related to antibacterial activity in the silkworm (*Bombyx mori*) digestive tract. *J Comp Physiol B*. 2014 Aug;184(6):699–708. doi: 10.1007/s00360–014–0840–1.