

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Костырной А.В., Аль-Сулами А.Р., Керимов Э.Я., Каминский И.В., Мустафаева У.Э.

*ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Симферополь, e-mailoffice@ma.cfuv.ru*

В обзорной статье представлен обобщенный материал взаимосвязи желчнокаменной болезни и ишемической болезни сердца. Обобщены общие патогенетические механизмы в развитии желчнокаменной болезни и ишемической болезни сердца. Еще в первой половине XX в. великий терапевт С.П. Боткин указывал на некоторую взаимосвязь в развитии желчнокаменной болезни и ишемической болезни сердца. Развитие медицины второй половины прошлого столетия во всех направлениях показало, что множество заболеваний имеют сочетанные формы, и обострение одного из них резко может усугубить ситуацию с другой патологией, которая способна стать главной в фатальном исходе. Именно имеющаяся сочетанная патология желчнокаменной болезни и ишемической болезни сердца при несовершенных тактике, диагностике и лечении не всегда позволяет определить главное направление в лечебной программе, вынуждая клинициста следовать по заведомо ложному пути в определении, какое из заболеваний является первоочередным, а какое – второстепенным, особенно в экстренной ситуации. На грани двух патологий, течение одной из которых усугубляет течение другой, обострение хронических форм желчнокаменной болезни и развитие осложненной билиарной патологии приводят к риску обострения ишемической болезни сердца в виде инсультов и инфарктов миокарда, увеличивая при этом общую летальность при острых формах холецистита и его осложнениях. Но в целом сегодня нет понимания в приоритете лечебно-диагностической программы при сочетании желчнокаменной болезни и ишемической болезни сердца, которая должна быть направлена на уменьшение летальности при данной ситуации.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром.

## CORRELATION OF GALLSTONE DISEASE AND ISCHEMIC HEART DISEASE

Kostirnoy A.V., Al-Sulami A.R., Kerimov E.Y., Kaminskiy I.V., Mustafaeva U.E.

*FGAOU VO «KFU im. IN AND. Vernadsky» Medical Academy. S.I. Georgievsky, Simferopol, e-mailoffice@ma.cfuv.ru*

The review article presents a generalized material on the relationship between bile disease and coronary heart disease. General pathogenetic mechanisms in the development of bile disease and coronary heart disease are summarized. Back in the first half of the twentieth century, the great therapist S.P. Botkin pointed to some relationship in the development of gallstone disease and coronary heart disease. The development of medicine in the second half of the last century in all directions, showed that many diseases have a combined form and the exacerbation of one of them can sharply aggravate the situation with another pathology, which can become the main one in a fatal outcome. It is the existing combined pathology of gallstone disease and coronary heart disease with not yet perfect tactics, diagnosis and treatment that does not always allow you to determine the main direction in the treatment program, introducing the clinician to follow a deliberately false path in choosing the priority, which of the diseases is the priority, and which is secondary, especially in an emergency situation. On the verge of two pathologies, the course of which exacerbates one another, the exacerbation of chronic forms of gallstone disease and the development of complications of biliary pathology leads to the risk of exacerbation of coronary heart disease, in the form of strokes and myocardial infarctions, while increasing the overall mortality in acute forms of cholecystitis and its complications. But in general, today there is no understanding in the priority of the treatment and diagnostic program for the combination of bile disease and coronary heart disease, which should be aimed at reducing mortality in this situation.

Keywords: Gallstone disease, Coronary heart disease, Metabolic syndrome.

Анализ современной литературы, посвященной сочетанным заболеваниям сердечно-сосудистой системы и желчнокаменной болезни (ЖКБ), показал значительный прогресс в решении многих вопросов данного направления. Взаимосвязь ЖКБ и ишемической болезни сердца (ИБС) описана в литературе еще в начале XX в., но исследования по данному вопросу

ведутся до сих пор. По статистике смертность в мире от ИБС и ее осложнений занимает одно из первых мест. Поэтому данное клиническое направление – анализ взаимосвязи ИБС и ЖКБ – является актуальным и требует современных путей решения [1].

Цель настоящего исследования – обобщить общие патогенетические звенья развития ЖКБ и ИБС и методы их диагностики и лечения. Однако, когда эти патогенетически схожие заболевания сочетаются, то для выполнения лечебной программы по сочетанию ЖКБ и ИБС требуются нестандартные подходы.

Общие патогенетические аспекты ИБС и ЖКБ позволяют выработать лечебно-диагностическую программу, которая будет направлена на повышение качества оказания медицинской помощи, сокращение инвалидизации и смертности от данной патологии, а также позволит снизить уровень экономических затрат [2].

В современной литературе имеется много информации по поводу ИБС и ЖКБ, но найти конкретное решение, которое действительно было бы полезно в клинической хирургической практике, сложно [3].

Весьма дальновидным в середине первой половины XX столетия был основоположник клинического мышления С.П. Боткин, который указывал на взаимосвязь заболеваний желчевыводящих путей и сердца. Медицина XXI в. характеризуется сочетанием различных патологических состояний внутренних органов, оказывающих пагубное влияние на развитие и клинические проявления как основного заболевания, так и сопутствующей патологии. Часто это вынуждает врача следовать по неправильному пути диагностики и лечения, вызывает затруднения в определении, какое из сочетанных заболеваний является первоочередным, а какое – второстепенным в лечебной программе. В литературе сообщается о взаимном отягощающем влиянии сердечно-сосудистых заболеваний и желчнокаменной болезни. С одной стороны, у больных увеличивается вероятность обострения хронического холецистита вплоть до осложненных форм, а значит, возрастает частота проведения холецистэктомий с послеоперационными осложнениями, с другой – усугубляется клиническое течение ишемической болезни, повышается риск инсультов и инфарктов миокарда, увеличиваются инвалидизация пациентов и летальность, в том числе после перенесенной холецистэктомии [4].

Существует понятие «коморбидность»: близость анатомических структур, общие звенья патогенеза, причинно-следственная связь и осложнение. Яркими примерами сочетания заболеваний являются: ИБС и артериальная гипертензия (АГ); ИБС и сахарный диабет (СД); АГ и ожирение; ревматоидный артрит, системная красная волчанка и аутоиммунный тиреоидит; бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); эрозивно-язвенное поражение желудка и заднедиафрагмальный инфаркт миокарда.

Сочетания ЖКБ и АГ, ЖКБ и ИБС встречаются наиболее часто [5].

Огромный вклад в решение данной проблемы внесли китайские ученые. В прошлом десятилетии было проведено клиническое исследование, одним из этапов которого явился обязательный ангиографический контроль (коронарография) исследуемых групп пациентов с ЖКБ. Полученные результаты дали основание считать, что дальнейшие разработки в решении данной проблеме должны четко сводиться к более современным скрининговым методам исследования, так как они до сих пор не были широко применены в клинических исследованиях [6].

Ангиографический метод диагностики позволяет наиболее четко представить состояние коронарных артерий при ИБС. Именно результаты коронарографии могут стать решающими в принятии решения о дальнейшей тактике лечения сочетанной патологии ИБС и ЖКБ. Все методы исследования являются лишь направляющими векторами в будущей тактике лечения пациентов. Однако именно коронарография у определенных групп пациентов с ЖКБ и дислипидемией может сыграть ключевую роль в прогнозе и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Благодаря таким методам исследования на сегодняшний день мы можем четко спланировать тактику лечения пациентов с определенным уровнем поражения коронарных артерий. На основании данных исследования SYNTAX, в которых сравнивались методы открытой реваскуляризации миокарда с перкутанными интервенциями, с использованием покрытых лекарственным веществом стентов. Рандомизированное контрольное исследование сравнило использование перкутанной коронарной ангиопластики (ПТКА) с применением стентов, покрытых паклитакселом, с аортокоронарным шунтированием (АКШ) у 1 800 пациентов с мультисосудистым поражением коронарных артерий. По интересующим нас данным в исследованиях участвовали пациенты с различными нарушениями обмена. Хотелось бы отметить, что именно эти группы пациентов чаще всего имеют мультисосудистый тип поражения коронарных артерий, что значительно усложняет проведение реваскуляризации миокарда путем мини-инвазивных методик. Именно у пациентов этих групп атеросклеротические бляшки чаще подвержены выраженному кальцинированию, что дополнительно ухудшает результаты мини-инвазивных методик. Также на фоне имеющегося нарушения метаболизма пациенты этих групп наиболее склонны к рестенозам в стентах. Проводя анализ полученных данных, мы с уверенностью можем отметить, что АКШ дает лучшие отдаленные результаты. Однако следует отметить, что АКШ является серьезной операцией на открытом сердце и подходит не для всех групп пациентов. А с введением покрытых лекарственным веществом стентов в клиническую практику значительно улучшились показатели отдаленных результатов в сравнении с

использованием голометаллических стентов. Таким образом, благодаря своевременной правильной диагностике мы можем четко определить тип терапии, подходящей для того или иного пациента (медикаментозная, малоинвазивная или хирургическая). Кроме того, появилась возможность своевременно предотвратить такие тяжелые и опасные осложнения, как, например, инфаркт миокарда, и оптимизировать подход к будущему фундаментальному лечению пациентов [8].

Исследования последних лет показывают сосуществование патологии желчного пузыря и нарушений со стороны сердца в различных вариантах. По данным литературы, среди больных с хроническим холециститом при отсутствии у них органических заболеваний сердечно-сосудистой системы в 15–75% случаев наблюдаются различные кардиологические жалобы – билиарно-кардиальный синдром, под которым понимают совокупность изменений функционального характера в миокарде, развивающихся при билиарной патологии в связи с расстройствами автоматизма, возбудимости, проводимости и сократимости сердца [9].

Однако до сих пор практически не изучен вопрос о влиянии заболеваний желчного пузыря на развитие клинико-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы как возможный фактор риска в развитии ИБС. Высказывается мнение, что патология билиарной системы является одним из факторов риска развития ИБС, атеросклероза [10].

Большинство авторов формирование атеросклероза связывают с нарушением липидного обмена. Гиперлипидемия является отражением сложных нейрогуморальных и метаболических сдвигов и влияния других факторов, играющих важную роль в образовании камней [11].

Коморбидность ЖКБ и ИБС не является изолированной. Очень частыми сопутствующими патологиями являются сахарный диабет 2-го типа и ожирение. Несколько потенциальных механизмов также могут помочь объяснить связь между ЖКБ и диабетом 2-го типа, что в свою очередь только усугубляет течение ИБС. Имеются сведения о более высокой распространенности ЖКБ у людей с ожирением, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. Сосуществование этих факторов риска диабета 2-го типа может быть причиной того, что у пациентов с ЖКБ повышен риск появления сахарного диабета. В проведенных исследованиях коррективка индекса массы тела (ИМТ) показала умеренное ослабление связи между ЖКБ и диабетом 2-го типа, что позволяет предположить: ожирение может лишь частично объяснить более высокий риск диабета 2-го типа у пациентов с ЖКБ. Кроме того, статистически значимые ассоциации оставались и после коррективки факторов риска, таких как гипертония, образ жизни, дислипидемия и т.д. Аналогичное изменение в оценках риска с поправкой на потенциальных нарушителей также наблюдалось в исследовании EPIC-Potsdam II, в процессе которого

изучалась связь между ЖКБ и диабетом 2-го типа с долгосрочным и краткосрочным изменением веса, которое было связано как с диабетом 2-го типа, так и с образованием желчных камней [12].

В проводимых исследованиях связь между ЖКБ и диабетом 2-го типа часто зависит от наличия абдоминального ожирения. Например, более сильная связь наблюдалась у женщин без абдоминального ожирения, чем у женщин с абдоминальным ожирением. Вайкерт в 2017 г. сообщил об аналогичном взаимодействии между ЖКБ и абдоминальным ожирением при диабете 2-го типа. Возможно, что женщины с ожирением уже имели высокий риск диабета, и ЖКБ добавил лишь умеренно вредное влияние на относительную шкалу. Тем не менее абсолютный риск, связанный с абдоминальным ожирением у женщин с ЖКБ, был гораздо больше, чем у тех, у кого нет абдоминального ожирения [13].

В другом проспективном исследовании с почти десятилетним наблюдением было проанализировано, что наличие ЖКБ было связано с повышенным риском развития диабета 2-го типа, после корректировки на потенциальное смещение с традиционными факторами риска диабета 2-го типа. Такая ассоциация была сильнейшей среди участников, которые имели длительный анамнез ЖКБ и все еще находились на лечении на исходном уровне. Связь между ЖКБ и диабетом 2-го типа была последовательной у мужчин и женщин, но более сильная связь наблюдалась у женщин без абдоминального ожирения, чем у женщин с абдоминальным ожирением [14].

В большинстве исследований отмечаются общие факторы риска развития ЖКБ и ИБС. Данные, собранные и включенные в исследования, были общими для обоих заболеваний. Ими оказались: возраст, ожирение, ИМТ, диабет, гипертония, нарушение диеты и отсутствие физических нагрузок. Полученные данные в исследовании RR предполагают, что гипертония, ожирение и сахарный диабет могут быть защитными факторами. Также по данным этого исследования было выявлено, что пациенты младшего и среднего возраста имеют более высокий риск, чем пожилые пациенты, однако пожилые люди в целом склонны иметь больше других общих факторов риска (например, накопление холестерина – основная причина и ЖКБ, и атеросклероза). Ассоциация между ЖКБ и ИБС имеет общие метаболические пути, включающие холестерин и другие патофизиологические особенности. Низкий уровень ЛПВП, как известно, увеличивает риск развития ИБС и инфаркта миокарда и, как показывают исследования, играет роль в развитии ЖКБ. Одно исследование предполагает, что инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) вовлечен в освобождение желчного пузыря и может оказывать антиатеросклеротический эффект. Также предполагается, что низкий показатель уровня ИФР-1 может привести и к ЖКБ, и к ИБС [15].

Существуют две различные точки зрения относительно того, увеличивает ли холецистэктомия риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИБС. Wirth and Ruhl (2015) предполагают, что холецистэктомия увеличивает риск, в то время как Olaiya and Zheng (2015) не смогли найти существенной разницы. Мы согласны с первой точкой зрения, хотя данных, подтверждающих этот вывод, пока еще недостаточно. По данным исследований, мыши, которым была проведена холецистэктомия, имели повышенные уровни липопротеина очень низкой плотности в сыворотке. Холецистэктомия может влиять на метаболизм липидов и глюкозы. Гормоны, связанные с желчным пузырем, оказывают положительное влияние на метаболический синдром. А холецистэктомия изменяет поток желчи в кишечник и, следовательно, изменяет микробиоту между желчными кислотами и кишечником. Необходимы дополнительные исследования, чтобы установить связь более точно [16].

Метаанализ одного из исследований демонстрирует существенно повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с анамнезом ЖКБ. Исследователи предлагают заинтересованным ученым также продолжить заниматься этим вопросом. Согласно получаемым данным женщины могут иметь более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, чем мужчины. Также были получены данные, что холецистэктомия может увеличить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако авторы считают, что следует продолжить исследование в данном направлении [17].

Недавние исследования, как, например, в исследовании Human 20, так и в других экспериментальных методах, связали дисбиоз кишечной микробиоты с образованием холестериновых желчных камней. Эта связь, вероятно, заключается в искаженной секреции желчных кислот, потому что желчные кислоты играют ключевую роль в регуляции избытка и метаболизма кишечной микробиоты. Имеющиеся данные дают основание предполагать участие микробиоты кишечника в развитии диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Ассоциации ЖКБ с диабетом 2-го типа и ишемическим заболеванием сердца, которые наблюдали в одной и той же популяции, предполагают, что повышенные риски, связанные с ЖКБ, могут возникать, по крайней мере, частично за счет влияния на метаболизм микробиоты кишечника. Кроме того, обе ассоциации были независимыми друг от друга. Все участники с болезнью сердца в анамнезе исключались на исходном уровне для проводимого этапа исследования ассоциации с диабетом, а для анализа пациентов с диабетом исключались пациенты с ишемической болезнью сердца. Результаты будут мотивировать дальнейшее исследование этой гипотезы [18, 19].

Однако некоторые ограничения требуют упоминания. Во-первых, о наличии ЖКБ сообщалось самостоятельно. Возможность включения участников с бессимптомным ЖКБ в

группу, отличную от группы с ЖКБ, может привести к неправильной классификации, которая, скорее всего, не будет дифференциальной в проспективном дизайне исследования. Во-вторых, в настоящем исследовании отсутствовала информация о подтипах желчных камней. Однако большинство желчных камней среди китайского населения относятся к типу холестерина с начала 1990-х гг. Мы не спрашивали степень тяжести ЖКБ, такой как бессимптомный, симптоматический или подвергнутый холецистэктомии, что ограничивает наш глубокий анализ. В-третьих, остаточное смешение с другими факторами, такими как более подробный диетический фактор, дислипидемия и гиперинсулинемия, остается возможным. Однако Weikert в 2018 г. сообщил, что связь между ЖКБ и риском развития диабета 2-го типа не была существенно ослаблена после дальнейшей корректировки для выбранных биомаркеров, включая глюкозу, общий холестерин и триглицериды. В-четвертых, базовая идентификация распространенного диабета основывалась на самооценке предыдущего клинического диагноза или тестирования глюкозы на месте, а выявление инцидента диабета во время наблюдения основывалось в основном на местных реестрах заболеваний и смерти и системе медицинского страхования. Отсутствие некоторых случаев бессимптомного диабета было неизбежным. Однако такая неправильная классификация с большей вероятностью будет недифференциальной и может привести к ослаблению оценок эффекта. Результаты описанных в литературе исследований показали повышенный риск возникновения диабета 2-го типа, связанного с наличием ЖКБ. В нем подчеркивается важность разработки новой стратегии профилактики диабета 2-го типа путем улучшения здоровья желудочно-кишечного тракта (например, своевременного лечения желудочно-кишечных заболеваний и поддержания здоровой микробиоты кишечника). Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить связь и выяснить потенциальные биологические механизмы [20].

### **Выводы**

1. Сочетающиеся заболевания ЖКБ и ИБС, относящиеся к различным топографо-анатомическим областям, выполняющим различные функции в жизнедеятельности организма, имеют общие факторы в развитии.
2. Своевременность диагностики сочетанных патологий ЖКБ и ИБС позволит разработать индивидуальную тактику ведения этих пациентов, что, безусловно, улучшит качество оказания медицинской помощи данной категории больных.
3. Литературные данные свидетельствуют, что ранее выполненная холецистэктомия при имеющейся ИБС увеличивает риск обострения сердечно-сосудистой патологии, что требует углубленного исследования этих сочетанных патологий.
4. Общие патофизиологические звенья в развитии ЖКБ и ИБС позволят разработать

тактику ведения пациентов, определить приоритетность в оказании экстренной медицинской помощи, что скажется на конечном результате и уменьшит летальность при сочетанной патологии.

### Список литературы

1. Chang-Wook Nam, Fabio Mangiacapra, Robert Entjes, In-Sung Chung, Jan-Willem Sels, Pim A L Tonino, Bernard De Bruyne, Nico H J Pijls, William F Fearon, FAME Study Investigators. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2011. Vol. 58. No. 12. P. 1211-1218.
2. Vázquez M.C, Rigotti A., Zanlungo S. Molecular mechanisms underlying the link between nuclear receptor function and cholesterol gallstone formation. *Journal of Lipids*. 2012. No. 547643. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.hindawi.com/journals/jl/2012/547643> (дата обращения: 06.08.2020).
3. Farmacie Gr.T., Popa I., Ionescu D.L. Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicinăși. The gallstone and ischemic heart disease. *Facultatea de Medicină, Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie, Universitatea de Medicinăși Farmacie Gr.T. Popa Iași*. 2012 Vol. 53. No. 12. P.1213–1225.
4. Tao Wu, Zhigang Zhang, Bin Liu, Dezhi Hou, Yun Liang. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC genomics*. 2013. No. 669. [Электронный ресурс]. URL: <https://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-14-669> (дата обращения: 06.08.2020).
5. Wakabayashi G., Iwashita Y., Hibi T. Tokyo Guidelines. Surgical management of acute cholecystitis: safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences*. 2018. [Электронный ресурс]. URL:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jhbp.517> (дата обращения: 06.08.2020).
6. Abed Dehnee, Christine Gerula, Victor Mazza, James Maher, Sandiya Dhruvakumar, Edo Kaluski. The functional SYNTAX score - a huge step forward or research in motion. 2012. Vol. 24. No. 6. P. 304-305.
7. Deniz Atasoy Afag Aghayeva, İpek Sapcı, Onur Bayraktar, Turgut Bora Cengiz, Bilgi Bacı Effects of prior abdominal surgery on laparoscopic cholecystectomy. *Turkish Journal of Surgery* 2018 No. 34. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.turkjsurg.com/abstract/1513/eng> (дата обращения: 06.08.2020).
8. Cariati A., Piromalli E. Role of parietal (gallbladder mucosa) factors in the formation of

black pigment gallstones. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012. Vol. 36. No. 3. P. 50-51.

9. Cavalcante R., Sotomi Y., Mancone M., Whan Lee C., Ahn J.-M., Onuma Y., Lemos P.A., Park S.-J., Serruys P.W. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *European Heart Journal*. 2017. Vol. 38. No. 25 P. 1969–1977.

10. Lai lai Fan, Bai hui Chen, Zhi juan Dai. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. *Scientific reports*. 2017. No. 15104. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-15430-5> (дата обращения: 06.08.2020).

11. Meeralam Y., Al-Shammari K., Yaghoobi M. Diagnostic accuracy of EUS compared with MRCP in detecting choledocholithiasis: a meta-analysis of diagnostic test accuracy in head-to-head studies. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017 No. 86. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(17\)32032-1/fulltext](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(17)32032-1/fulltext) (дата обращения: 06.08.2020).

12. Compagnucci A.B., Perroud H.A., Batallés S.M., Villavicencio R., Brasca A., Berli D., Pezzotto S.M. A nested case-control study on dietary fat consumption and the risk for gallstone disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2015. [Электронный ресурс]. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jhn.12332> (дата обращения: 06.08.2020).

13. Wirth J., Janine Wirth, Romina di Giuseppe, Angelika Wientzek. Presence of gallstones and the risk of cardiovascular diseases: The EPIC-Germany cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015 No. 13. [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2047487313512218> (дата обращения: 06.08.2020).

14. Eslamparast T., Zamani F., Hekmatdoost A., Sharafkhah M., Eghtesad S., Malekzadeh R., Poustchi H. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *British Journal of Nutrition*. 2014 Vol. 112 No. 13. P. 438-445.

15. Wang, J. et al. Relation of phosphodiesterase type 5 inhibitors and malignant melanoma: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget*. 2017. No. 8. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.oncotarget.com/article/17518/text> (дата обращения: 06.08.2020).

16. Chavez-Tapia N.C., Kinney-Novelo I.M., Sifuentes-Rentería S.E., Torres-Zavala M., Castro-Gastelum G., Sánchez-Lara K., Paulin-Saucedo C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Association between cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease. *Annals of Hepatol*. 2012. Vol. 1. No.1. P. 85-90.

17. Jun Lv., Canqing Yu., Yu Guo, Zheng Bian, Ling Yang, Shanpeng Li. Article Gallstone Disease and the Risk of Type 2 Diabetes. *Scientific reports*. 2017 No. 15853. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-14801-2> (дата обращения:

06.08.2020).

18. Marco Novara, Fabrizio D'Ascenzo, Anna Gonella, Mario Bollati, Giuseppe Biondi-Zoccai, Claudio Moretti, Pierluigi Omedè, Filippo Sciuto, Imad Sheiban, Fiorenzo Gaita Changing of SYNTAX score performing fractional flow reserve in multivessel coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular medicine*. 2012. Vol. 13 No. 6. P. 368-375.

19. Podolecka E., Wanha W., Michalewska-Wludarczyk A., Wludarczyk W., Bachowski R., Deja M.. Effect of a significant asymptomatic unilateral carotid artery stenosis on outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Kardiologia Polska*. 2014. Vol.72. No. 10. P. 954-959.

20. Vinnik Y.S., Serova E.V., Andreev R.I., Leyman A.V., Struzik A.S. Conservative and surgical treatment of gallstone disease. *Fundamental Research*. 2013. Vol. 9 No. 5. P. 954-958.