

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТЯХ КОРРЕКЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОТЫ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

Серкова М. Ю., Уртеннова М. А., Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Орлов С. В., Иванов С. В., Оришак Е. А., Сказываева Е. В.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Авалуева Елена Борисовна
 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, нав. 24
 Тел.: (812) 543-93-18
 E-mail: avalueva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — усовершенствование технологий лечения пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию, на основании использования в составе комплексной терапии комбинированного пробиотического препарата на основе штамма *Bacillus subtilis*.

Материалы и методы: в исследование были включены 30 пациентов, получающих первую и вторую линию первого цикла химиотерапии по поводу рака легкого. Возраст пациентов варьировал от 49 до 73 лет, средняя продолжительность заболевания составила 1 год. Пациенты основной группы ($n = 21$) получали на фоне курса химиотерапии комбинированный пробиотический препарат на основе штамма *Bacillus subtilis*. Пациенты контрольной группы ($n = 9$): получали только химиотерапевтические препараты. Каждому пациенту до и после лечения были проведены следующие исследования: стандартизированный респонс для выявления гастроинтестинальных жалоб, микробиологическое исследование фекалий (определение качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки), исследование метаболитов кишечных микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии по методу Г. А. Осипова. Оценка эффективности терапии комбинированным пробиотическим препаратом на основе штамма *Bacillus subtilis* проводилась по результатам динамики изучаемых показателей.

Результаты: у получающих химиотерапию пациентов с раком легкого наблюдаются симптомы кишечной диспепсии, основным из которых является запор, и нарушение состояния микрофлоры толстой кишки (снижение количества *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*). После курса лечения комбинированным пробиотическим препаратом на основе штамма *Bacillus subtilis* у пациентов отмечено улучшение количественного состава кишечной микрофлоры, снижение частоты выявления гастроинтестинальных жалоб.

Заключение: использование в схемах химиотерапии пациентов с раком легкого пробиотических препаратов позволяет снизить частоту гастроинтестинальных жалоб и предотвратить ухудшение состояния микрофлоры кишечника на фоне химиотерапии.

Ключевые слова: рак легкого, химиотерапия, дисбиоз, газожидкостная хроматография — масс-спектрометрия микробных маркеров, пробиотики.

SUMMARY

The aim of the study was the improvement of technologies of treatment of patients with the lung cancer receiving chemotherapy on the basis of using with the complex therapy of the combined probiotic based on the *Bacillus subtilis* strain.

Materials and methods: 30 patients with the lung cancer receiving the first and second line of the first cycle of chemotherapy were included. The age of patients varied from 49 to 73 years, the average duration of the disease was 1 year. Patients of the main group ($n = 21$) received the combined probiotic based on the *Bacillus subtilis* strain together with the chemotherapy course. Patients of control group ($n = 9$) received only chemotherapeutic preparations. All patients were observed before and after treatment: the standardized inquiry for detection of intestinal complaints, microbiological research of feces (definition of qualitative and quantitative characteristics of gut microbiota), the research of metabolites of intestinal microorganisms in blood by the method of the gas-liquid chromatography — mass-spectrometry by G. A. Osipov's method. The efficiency of probiotic therapy was evaluated by results of studied indicators dynamics.

Results: Main symptoms of the intestinal dyspepsia were observed in patients with the lung cancer receiving chemotherapy such as constipation and intestinal microflora violations (decreased quantity of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* and increased quantity of different pathogenic microorganisms). It was noted decreased rate of intestinal dyspepsia symptoms and improvement of intestinal microflora composition after the treatment course by the combined probiotic based on the *Bacillus subtilis* strain.

Conclusion: Using of probiotic medicines with the chemotherapy in lung cancer patients is promising to reduce the frequency of gastrointestinal complaints and prevent deterioration of the gut microflora.

Keywords: lung cancer, chemotherapy, dysbiosis, gas-liquid chromatography — mass spectrometry of microbe markers, combined probiotic based on the *Bacillus subtilis* strain.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в России злокачественные новообразования выявляют более чем у 450 тысяч человек. Второе место в структуре онкологической заболеваемости населения России обоих полов в настоящее время занимает рак легкого. При этом у мужчин рак легкого занимает первое место среди рака других локализаций. Одним из важнейших компонентов комплексного лечения больных в современной онкологии является химиотерапия, которую применяют как самостоятельный метод лечения рака при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству, при распространенном опухолевом процессе, а также в качестве дополнения к хирургическому лечению. В связи с тем, что химиотерапия применяется при любом типе рака и на любой стадии заболевания, широкая распространенность данного метода лечения привела к тому, что частота выявления гастроинтестинальной токсичности у получающих химиотерапию больных достигает 90% [8].

Повреждение клеток эпителия желудочно-кишечного тракта является существенной проблемой при проведении химиотерапии и частой причиной снижения доз химиопрепаратов или откладывания курса химиотерапии, что приводит к пролонгированию госпитализации онкологических пациентов, увеличению затрат по уходу за ними, снижению качества жизни и росту смертности [9, 10, 11]. Химиотерапия оказывает также выраженное негативное влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта — при использовании цитостатической терапии у 70–100% больных онкологическими заболеваниями развивается дисбиоз кишечника [2, 6, 7]. Нарушению композиции кишечной микробиоты также способствуют возникающие на фоне химиотерапии повреждение энтероцитов, повышение кишечной проницаемости для макромолекул, снижение защитных свойств слизистого барьера. При изменении качественных и количественных характеристик микробиоты кишечника одновременно изменяются потоки питательных веществ, характер иммуномодуляции, степень трансформации токсичных для организма продуктов полостного пищеварения, моторика кишечника, т. е. создаются условия для возникновения локального конфликта «макроорганизм-микробиота». Данные нарушения способствуют прогрессированию гастроинтестинальных симптомов, многократному повышению риска развития инфекционных осложнений эндогенного и экзогенного характера и системных токсических поражений.

Для выявления имеющихся качественных и количественных изменений микрофлоры и своевременной коррекции выявленных нарушений необходима динамическая оценка состояния микробиоты пищеварительного тракта. Современные методы диагностики нарушений микробного пейзажа дают возможность определить степень выраженности нарушений микрофлоры на разном уровне желудочно-кишечного тракта и с учетом специфики

микроорганизмов в зависимости от места их обитания [1, 5]. Метод масс-спектрометрии микробных маркеров позволяет одновременно измерять концентрацию более сотни микробных метаболитов непосредственно в анализируемом материале посредством определения наличия в анализируемой пробе молекулярных признаков микроорганизмов из числа их клеточных липидов — высших жирных кислот, альдегидов, спиртов и стеролов [3, 4].

В связи с негативным влиянием химиотерапевтических препаратов на микробиоценоз пищеварительного тракта у онкологических пациентов является обоснованным применение препаратов, терапевтическое действие которых направлено на коррекцию нарушений гастроинтестинального микробиоценоза. Пробиотические препараты способствуют гармонизации композиционного состава гастроинтестинального биотопа, угнетению роста патогенных и условно-патогенных представителей микробиоты и увеличению колонизационной резистентности, оказывают иммуностимулирующее действие за счет индукции иммуноглобулина А и активации фагоцитарной функции лейкоцитов. Одним из препаратов, которые могут быть использованы в схемах лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, в частности, у пациентов с раком легкого, является комбинированный пробиотический препарат на основе лиофилизированного штамма *Bacillus subtilis* (данный препарат также обладает свойствами энтеросорбента за счет входящего в состав цеолита).

Целью настоящего исследования явилось усовершенствование технологий лечения пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию, на основе использования в составе комплексной терапии комбинированного пробиотического препарата на основе штамма *Bacillus subtilis*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 пациентов, получающих первую и вторую линию первого цикла химиотерапии по поводу рака легкого. Возраст пациентов варьировал от 49 до 73 лет, средняя продолжительность заболевания составляла 1 год. У всех пациентов диагноз рак легкого был подтвержден результатами гистологического исследования биоптатов, по частоте встречаемости преобладал центральный плоскоклеточный рак. Курс химиотерапии включал препараты платины, антагонисты фолиевой кислоты, таксаны растительного происхождения и преднизолон в обычных дозах.

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы:

- Пациенты основной группы ($n = 21$) получали на фоне курса химиотерапии комбинированный пробиотический препарат на основе штамма *Bacillus subtilis* по 2 капсуле 2 раза в день во время приема пищи в течение 28 дней.
- Пациенты контрольной группы ($n = 9$): получали только химиотерапевтические препараты.

Группы исследования не имели значимых различий по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям.

Каждому пациенту до и после лечения были проведены следующие исследования:

1. Стандартизированный распрос для выявления гастроинтестинальных жалоб.
2. Микробиологическое исследование фекалий (определение качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки) [1, 5].
3. Исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии по методу Осипова Г. А. [3].

Оценка эффективности терапии комбинированным пробиотическим препаратом на основе штамма *Bacillus subtilis* проводилась по результатам динамики изучаемых показателей.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «SPSS Statistics 17.0» (компания «SPSS Inc.», США), с помощью критерия Манна-Уитни и критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика гастроинтестинальных жалоб.

При опросе пациентов отмечались жалобы, характеризующие наличие кишечной диспепсии. Так, в начале наблюдения у 12 (57%) пациентов основной группы и у 6 (67%) пациентов контрольной группы были выявлены запоры; урчание в животе отмечали 10 (48%) пациентов группы 1 и 6 (68%) пациентов группы 2, жалобы на повышенное газообразование предъявляли 9 (43%) пациентов группы 1 и 4 (44%) пациента группы 2, необходимость натуживания при дефекации отметили 67% пациентов 1 и 2 групп. По бристольской шкале форм стула до лечения преобладали типы 2 и 3.

Таблица 1

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ЖАЛОБ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЛЕГКОГО, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССИВНУЮ ТЕРАПИЮ				
Жалобы	Группа 1, n = 21, абс. (%)		Группа 2, n = 9, абс. (%)	
	1-й день	28-й день	1-й день	28-й день
Повышенное газообразование	9 (42,9%)	6 (28,6%)	4 (44,4%)	6 (66,7%)
Вздутие живота	7 (33,3%)	3 (14,3%)	5 (55,6%)	4 (44,4%)
Урчание в животе	10 (47,6%)	8 (38,1%)	6 (66,7%)	4 (44,4%)
Периодические диффузные схваткообразные боли	5 (23,8%)	1 (4,8%)	3 (33,3%)	5 (55,6%)
Боли в области толстой кишки	3 (14,3%)	1 (4,8%)	1 (11,1%)	0 (0%)
Ложные позывы на дефекацию	2 (9,5%)	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (11,1%)
Патологические примеси в кале	0 (0%)	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (11,1%)
Чувство неполного опорожнения кишки	9 (42,9%)	6 (28,6%)	5 (55,6%)	6 (66,7%)
Склонность к запорам	12 (57,1%)	7 (33,3%)	6 (66,7%)	8 (88,9%)
Необходимость натуживания при дефекации	14 (66,7%)	5 (23,8%)	6 (66,7%)	5 (55,6%)

У пациентов основной группы после курса приема комбинированного пробиотического препарата на основе штамма *Bacillus subtilis* наблюдалось увеличение частоты стула и уменьшение длительности запоров (средняя продолжительность запоров до лечения составила 2,8 дня, после лечения уменьшилась до 2,1 дня), преобладание стула 3–4 типа по Бристольской шкале. Больных меньше беспокоило повышенное газообразование (28%). Неполное опорожнение кишечника при повторном визите беспокоило 28% пациентов (до лечения на данные ощущения жаловались 43% пациентов), необходимость натуживания при дефекации отметили 24% пациентов (против 67% до лечения), вздутие живота беспокоило 4% больных (против 33% до лечения).

У пациентов контрольной группы, напротив, на фоне курса химиотерапии отмечено увеличение продолжительности запоров (средняя продолжительность запоров увеличилась с 2,3 до 2,9 дня), появление более твердого стула (преимущественно тип 1 по Бристольской шкале). Наблюдалась тенденция к увеличению ощущений вздутия живота и неполного опорожнения кишечника после дефекации, также усиление периодических болей в животе, что не отмечалось в основной группе пациентов.

Частота выявления гастроинтестинальных жалоб у пациентов с раком легкого, получающих иммуносупрессивную терапию, показана в таблице 1.

Динамика качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки.

Микробиологическое исследование фекалий включало выделение бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов, кишечных палочек, условно-патогенных и патогенных энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий, стафилококков, гемолитических форм микроорганизмов, энтерококков и дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

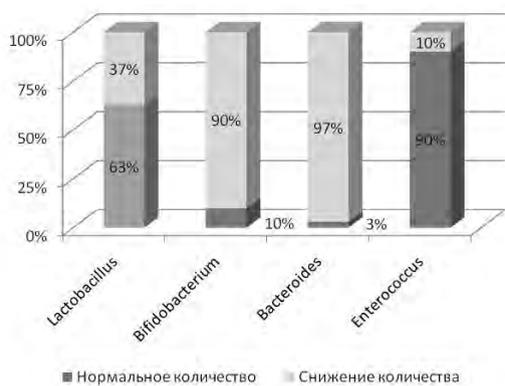


Рис. 1. Распределение включенных в исследование пациентов в зависимости от количества представителей микрофлоры толстого кишечника по данным микробиологического исследования фекалий. По оси абсцисс — определяемые показатели, по оси ординат — частота выявления.

По результатам бактериологического анализа фекалий у обследованных пациентов отмечено снижение количества представителей облигатной составляющей микрофлоры толстой кишки. У 27 (90%) пациентов основной группы отмечено снижение количества бифидобактерий, у 11 (37%) пациентов отмечено снижение количества лактобактерий, у 29 (97%) пациентов было снижено количество бактериоидов, у 3 (10%) пациентов снижено количество энтерококков. Изменения в качественном составе кишечной палочки имели место преимущественно за счет снижения содержания кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью (у 71% пациентов). Содержание условно-патогенных

микроорганизмов было превышено у 19% пациентов. Также у 14% пациентов отмечалось превышение содержания в кале грибов рода *Candida* по сравнению с референтными значениями.

У пациентов основной группы после курса приема комбинированного пробиотического препарата на основе штамма *Bacillus subtilis* отмечено увеличение количества бифидобактерий, лактобактерий и бактериоидов, в то время как количество энтерококков снизилось (различия не были статистически значимыми). Рост условно-патогенных микроорганизмов у 90% пациентов соответствовал норме, и рост грибов рода *Candida* у 95% пациентов соответствовал референтным значениям.

Динамика показателей микрофлоры толстой кишки по данным микробиологического исследования фекалий у пациентов группы 1 и группы 2 за период наблюдения показана в Таблице 2.

У пациентов контрольной группы в начале наблюдения выявлены изменения кишечного микробиоценоза за счет снижения количества бифидобактерий (у 89% пациентов), бактериоидов (у 78% больных), кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью (у 78% пациентов) и кишечной палочки со сниженной ферментативной активностью (у 44% больных), также уменьшения количества энтерококков. Изменения количественного состава факультативной составляющей микробиоты кишечника за счет превышения роста условно-патогенных микроорганизмов у пациентов этой группы отмечено у 11% и роста грибов рода *Candida* у 33% участников.

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕКАЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ ГРУПП 1 И 2 ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ				
Представитель микрофлоры	Группа 1, n = 21		Группа 2, n = 9	
	M ± s, Lg КОЕ/г		M ± s, Lg КОЕ/г	
	1-й день	28-й день	1-й день	28-й день
<i>Bifidobacterium</i>	7,19 ± 1,29	7,74 ± 1,52	7,50 ± 0,53	6,38 ± 1,30
<i>Lactobacillus*</i>	6,90 ± 1,64	7,37 ± 1,64	7,63 ± 0,52	6,77 ± 0,89
<i>Bacteroides</i>	6,64 ± 1,30	7,25 ± 0,94	8,14 ± 0,38	6,88 ± 0,99
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	7,22 ± 1,02	7,23 ± 1,18	6,45 ± 1,11	6,26 ± 1,45
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	7,04 ± 0,74	6,80 ± 0,94	7,31 ± 1,12	6,72 ± 0,53
<i>Enterococcus*</i>	6,77 ± 0,92	6,43 ± 1,00	5,72 ± 1,75	6,49 ± 1,57
Гемолитические микроорганизмы	5,00 ± 1,73	5,85 ± 1,63	0	0
<i>S. aureus</i>	4,13 ± 0,98	3,31 ± 1,44	4,1	0
Другие условно-патогенные микроорганизмы	5,31 ± 2,16	3,47 ± 1,75	5,70 ± 1,41	4,35 ± 0,49
Грибы рода <i>Candida</i>	5,17 ± 1,43	7,27 ± 0,94	6,09 ± 2,28	4,35 ± 0,49

* Различия между группой 1 и группой 2 статистически значимы ($p < 0,05$).

На 28 день наблюдения было выявлено сохраняющееся снижение количественного состава представителей облигатной микробиоты (бифидобактерии у 89% пациентов, лактобактерии у 78% пациентов, бактероиды у 89% пациентов), что не отмечалось у пациентов основной группы. Рост условно-патогенных микроорганизмов у пациентов остался на прежнем уровне, а рост грибов рода *Candida* отмечался у 44% участников исследования.

Динамика состояния микрофлоры толстого кишечника по результатам исследования метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии.

С помощью метода хроматографии — масс-спектрометрии были определены концентрации метаболитов широкого спектра микроорганизмов, общая микробная нагрузка и уровень эндотоксинов (липополисахаридов) в плазме крови.

В результате определения концентрации микробных метаболитов у всех включенных в исследование пациентов с раком легкого обнаружено значимое снижение уровня метаболитов бифидобактерий у 26 (86%) пациентов и уровня метаболитов лактобактерий — у 28 (93%) пациентов. При референтных значениях $5067 \text{ кл/г} \times 10^5$ средний уровень маркеров бифидобактерий составил $3073 \text{ кл/г} \times 10^5$.

При оценке уровня метаболитов различных групп микроорганизмов обращал на себя внимание низкий уровень метаболитов — маркеров микрофлоры кишечника: снижение уровня метаболитов *Streptococcus spp.* наблюдалось у 26 (87%) пациентов, *Cl. histolyticum* — у 27 (90%), *Lactococcus* — у 26 (87%), *Cl. propionicum* — у 28 (93%), *Actinomyces* — у 22 (73%), *Pseudonocardia* — у 26 (87%), *Cl. ramosum* — 13 (43%), *Alcaligenes* — у 14 (47%), *Rhodococcus* — у 18 (60%), *Staphylococcus intermedius* — у 24 (80%), *Cl. difficile* — у 20 (67%), *Eubacterium / Cl. coccooides* — у 20 (67%), *Staphylococcus* — у 16 (53%), *Eubacterium* — у 14 (47%), *Streptococcus mutans* — у 13 (43%) пациентов.

Общее снижение метаболической активности микроорганизмов подтверждалось снижением общей микробной нагрузки у 27 (90%) включенных в исследование пациентов с раком легкого. Общая микробная нагрузка в обеих группах была снижена у всех обследованных пациентов: при референтных значениях $33869 \text{ кл/г} \times 10^5$ средний уровень общей микробной нагрузки составил $22497 \text{ кл/г} \times 10^5$.

Также отмечалось появление в крови метаболитов патогенных микроорганизмов, уровень которых не должен превышать нулевое значение, в том числе *Moraxella / Acinetobacter* — у 15 (50%) пациентов, *Pseudomonas aeruginosa* — у 5 (17%) пациентов, *Fusobacterium / Haemophilus* — у 20 (63%) пациентов, *Bacteroides fragilis* — у 16 (54%) пациентов, *Cl. perfringens* — у 23 (77%) пациентов.

После приема комбинированного пробиотического препарата на основе штамма *Bacillus subtilis*

у пациентов основной группы отмечено повышение уровня метаболитов бифидобактерий в крови у 11 (52%) пациентов. У пациентов контрольной группы не было выявлено повышения данного показателя по сравнению с исходными значениями к 28-му дню наблюдения, у 6 (67%) пациентов контрольной группы данный показатель продолжал снижаться. Уровень метаболитов лактобактерий в основной группе снизился к 28 дню наблюдения у 14 (67%) пациентов, в контрольной группе снижение показателя отмечено у всех 9 (100%) пациентов. Уровень микробных эндотоксинов оставался низким в обеих группах в начале и в конце периода наблюдения. В конце периода наблюдения общая микробная нагрузка увеличилась у 12 (57%) пациентов в основной группе и только у 3 (33%) пациентов в контрольной группе.

Таким образом, результаты микробиологического исследования фекалий и данные, полученные с помощью метода хроматографии — масс-спектрометрии микробных маркеров свидетельствуют о значительном снижении количества облигатных и факультативных представителей микрофлоры кишечника у пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию. При этом имеет место выраженный микрoэкологический дисбаланс интестинального биотопа: на фоне выраженного снижения облигатных и факультативных представителей микробиоты повышается активность патогенной микрофлоры кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с раком легкого, на фоне химиотерапевтического лечения, в большинстве случаев отмечается появление симптомов гастроинтестинальной диспепсии, и в первую очередь жалоб, связанных с нарушениями процесса дефекации, частоты и характера стула. После курса химиотерапии данные проявления имеют тенденцию к усилению.

По-видимому, одним из ключевых факторов, влияющих на развитие симптомов кишечной диспепсии у данной категории пациентов, является изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника, усугубляющееся на фоне химиотерапии. В нашем исследовании данный факт был подтвержден результатами микробиологического исследования фекалий и результатами исследования уровней микробных метаболитов в периферической крови методом газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии.

Применение комбинированного пробиотического препарата на основе штамма *Bacillus subtilis* способствует уменьшению гастроинтестинальных симптомов: у пациентов снижается частота и выраженность кишечной диспепсии, улучшается регулярность дефекаций и характер стула. Назначение пробиотической терапии пациентам с раком легкого

позволяет сохранить количество облигатных микроорганизмов кишечника, снижающихся на фоне химиотерапии, предупредить прогрессирование

неблагоприятных изменений качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В. П. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо / В. П. Иванов // Санкт-Петербург. — 2002. — С. 31.
2. Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А., Гайдамака Е. В. Факторы риска и частота токсического поражения желудочно-кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы // Газета «Новости медицины и фармации». — 2007. — № 226 — С. 15–17.
3. Осипов Г. А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах / Г. А. Осипов // Химический анализ в медицинской диагностике. — Москва: Наука. — 2010. — С. 293–368.
4. Осипов Г. А., Федосова Н. Ф., Лядов К. В. Количественный *in situ* микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии — масс спектрометрии / Г. А. Осипов, Н. Ф. Федосова, К. В. Лядов // Здоровоохранение и медицинские технологии. — 2007. — № 5. — С. 20–23.
5. ОСТ 91500. 11.004–2003 (приложение). Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утвержден приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003. — № 231. — 82 с.
6. Парфенов А. И. Кишечный дисбактериоз // Лечащий Врач. — 2001. — № 5–6. — С. 20–25.
7. Поддубная И. В., Орел Н. Ф., Смирнова Н. Б., Егоров Г. Н. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой терапии и борьба с ними // Химиотерапия онкологических заболеваний. — М., 2000. — С. 336–359.
8. D. Bosscher et al. Microbiota and colonic cancer effects // J. of Physiology and Pharmacology. — 2009. — Vol. 60, Suppl. 6. — P. 9–13.
9. Kreis W., Petrylak D., Savarese D., Budman D. Colitis and docetaxel-based chemotherapy // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 2164.
10. Michel J. van Vliet, Hermie J.M. Harmsen. The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis. // Journal PLoS Pathog. — 2010. — Vol. 6 — P. 1045–1060.
11. Wickham R. // Cancer Symptom Management. Ed. by Yarbo C. H., Frogge M. H., Goodman M. — 2nd ed. — Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers, 1999. — P. 228–263.