

СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Лоранская И. Д., Мулухова Э. В.

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России

Лоранская Ирина Дмитриевна

E-mail: gastromapo@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Изменения микробиоценоза тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом могут стать причиной неэффективности лечения этой патологии. В статье представлены сведения о различных вариантах нарушений микробного состава тонкой кишки при хроническом панкреатите, современных методах диагностики и возможностях медикаментозной коррекции этих изменений.

Ключевые слова: тонкая кишка; хронический панкреатит; нарушения микробиоценоза; пребиотики; пробиотики.

SUMMARY

Changes of the microbiocenosis of the small intestine in patients with chronic pancreatitis may become a reason for the ineffectiveness of the treatment of this pathology. The article presents information about the various options for violations of the microbial composition of the small intestine in chronic pancreatitis, modern methods of diagnostics and possibilities of pharmacological correction of these changes.

Keywords: small intestine; chronic pancreatitis; violation of microbiocenosis of small intestine; prebiotics; probiotics.

В последние годы хронический панкреатит стал наиболее частой патологией поджелудочной железы, составляя в структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта 8–9%, а среди общей патологии — 0,5%. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом более чем в два раза [1–3].

Это заболевание характеризуется значительным снижением качества жизни и социального статуса большого числа больных трудоспособного молодого и среднего возраста, а также частыми осложнениями, от которых погибают в среднем 15–20% пациентов вследствие приступов панкреатита и вторичных инфекционных осложнений [4; 5].

Хронический панкреатит отличается сложностью этиологии и патогенеза. Особенности клинического течения этого заболевания обусловлены большим разнообразием причин его возникновения. Вне зависимости от этиологии морфологические изменения поджелудочной железы в значительной степени однотипны. Хронический панкреатит характеризуется воспалением поджелудочной железы с постепенно нарастающей

гибелью, атрофией паренхимы и склерозом (фиброзом) стромы [4; 6–10].

Ведущим этиологическим фактором развития хронического панкреатита в 40–80% случаев является злоупотребление алкоголем. Имеются данные о том, что опасной дозой в отношении развития этого заболевания является употребление чистого этанола 80–160 мл в сутки и очень опасной — свыше 160 мл в сутки [2; 6; 8; 11; 12].

При аутопсии поджелудочной железы выявляются характерные морфологические изменения, которые редко встречаются у людей, не употребляющих алкоголь. Более чем у 50% лиц, страдающих алкоголизмом, наблюдаются нарушения экзокринной функции поджелудочной железы [8; 10; 11; 13].

Этанол обладает целым рядом панкреотоксических эффектов. Прежде всего он вызывает спазм сфинктера Одди и тем самым приводит к повышению давления в протоковой системе поджелудочной железы. Пероральный прием алкоголя усиливает стимулированную желудочную секрецию, увеличивая тем самым ацидификацию двенадцатиперстной кишки. В то же время под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического

сока, в котором содержится избыточное количество белка и имеется низкая концентрация бикарбонатов. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые обтурируют панкреатические протоки, а в ряде случаев кальцифицируются, усугубляя имеющуюся гипертензию. Повышение давления в протоках может привести к разрыву мелких протоков, выходу ферментов в паренхиму и аутолизу железы. Кроме того, предполагается, что в панкреатическом секрете у людей, злоупотребляющих алкоголем, повышено соотношение трипсиногена к ингибитору трипсина, что предрасполагает к внутривнутрипротоковой активации ферментов. Кроме этанола токсическим действием обладает и его метаболит — ацетальдегид (активация перекисного окисления липидов мембран, оксидативный стресс) [4; 6; 7; 12; 14; 15].

Показано нарастание риска развития алкогольного панкреатита при наличии дополнительного фактора — курения. В этом случае панкреатит развивается в более раннем возрасте. В последние годы стало известно, что панкреатиты у курящих наблюдаются в два раза чаще по сравнению с некурящими субъектами и риск развития заболевания растет в зависимости от количества выкуриваемых сигарет. Курение сигарет приводит к истощению запасов витаминов С и А, а также снижает сывороточный уровень других антиоксидантов, что обуславливает повреждение ткани железы свободными радикалами [4; 16]. Существуют данные о снижении активности ингибитора трипсина у курильщиков, что повышает риск внутривнутрипротоковой активации ферментов. Что особенно важно, компоненты табачного дыма увеличивают секрецию желудка и снижают панкреатическую секрецию бикарбонатов, что приводит к повышению вязкости панкреатического сока и снижению рН в двенадцатиперстной кишке. В этих условиях также возможна преципитация белка с закупоркой просветов протоков поджелудочной железы белковыми пробками с развитием локальной панкреатической гипертензии, увеличение стимулирующего влияния гастроинтестинальных пептидов на экзокринную панкреатическую секрецию [2; 8; 15; 17].

В последние годы активно обсуждается генетическая предрасположенность к развитию хронического панкреатита: полиморфизм генов катионного трипсиногена (PRSS 1), ингибитора сериновой протеазы (SPINK 1), ингибитора трипсиногена (PINK 1), трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (CFTR) и др. [18–20].

Среди этиологических факторов хронического панкреатита патология желчевыводящих путей имеет место в 25–50% случаев и чаще встречается у женщин [21–23].

Причинами развития билиарнозависимого панкреатита являются: хронический холецистит, в том числе калькулезный, холелитиаз, дисфункция сфинктера Одди (включая состояние после

холецистэктомии), органическая патология большого дуоденального сосочка (БДС) двенадцатиперстной кишки (дивертикулы, аденомы, стриктуры), врожденные аномалии желчевыводящих путей и кисты холедоха [4; 6; 24–26].

Механизм развития билиарнозависимой формы хронического панкреатита заключается в нарушении оттока панкреатического секрета и восходящем инфицировании поджелудочной железы с дальнейшим вовлечением в процесс протоковой системы, а затем и паренхимы железы.

Определенную роль в возникновении воспалительных изменений поджелудочной железы играют нарушения иммунного ответа, в основе которых часто лежит бактериальный фактор, а именно избыточный рост бактерий в тонкой кишке. Под синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке (Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome — SIBO) понимается повышенное заселение проксимальных отделов тонкой кишки бактериями в концентрации более 10^5 КОЕ/мл аспирата из тощей кишки за счет условно патогенной микрофлоры, поступающей из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (или верхних дыхательных путей) или вследствие ретроградной транслокации. Синдром избыточного бактериального роста в настоящее время мало известен широкому кругу врачей и не учитывается в лечебной тактике [3; 15; 16; 27–29; 36].

Нормальная микрофлора (микробиота) представляет собой эволюционно сложившуюся экологическую систему разнообразных симбиотических микроорганизмов, населяющих открытые полости тела человека и поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека. Наиболее многочисленным является кишечный микробиоценоз, то есть совокупность микробного населения кишечника.

Бактериальную флору желудочно-кишечного тракта можно разделить на три основные группы:

1. Эубиотическая индигенная (эубиотическая транзиторная) микрофлора, функции которой исключительно полезны для организма человека.
2. Нейтральные микроорганизмы, постоянно или периодически высеивающиеся из кишечника, но не влияющие на жизнедеятельность человека.
3. Патогенные или потенциально патогенные бактерии («агрессивные популяции») [18; 27; 29].

Желудочно-кишечный тракт заселяют разнообразные анаэробные и аэробные микроорганизмы, которые распределяются как вертикально — от ротовой полости до нижних (дистальных) отделов толстой кишки, так и горизонтально — от просвета до различных слоев слизистой оболочки [18; 30].

В каждом отделе желудочно-кишечного тракта обитают свойственные ему определенные виды бактерий, колебания в их составе обычно невелики, а способность здорового организма к саморегуляции обеспечивает быстрое восстановление относительного постоянства. При этом наибольшее количество микроорганизмов обнаруживается в толстой кишке [18]. С точки зрения микроэкологии, желудочно-кишечный биотоп может быть разделен на полостной, пристеночный и эпителиальный микробиотопы. Известно, что микрофлора слизистой оболочки кишечника существенно отличается от микрофлоры просвета кишечника и каловых масс. В пристеночном микробиотопе возникает полезное или вредное для человека взаимодействие с бактериями — то, что мы называем симбиозом [18; 29–32].

Верхние отделы желудочно-кишечного тракта натошак заселены бактериальной флорой крайне мало и в большинстве случаев практически стерильны. Присутствие в тонкой кишке до 10^5 КОЕ/мл бактериального содержимого, представленного в основном лактобактериями, бактероидами, аэробными и анаэробными кокками, рассматривается как транзитная флора. Количество бактерий увеличивается в дистальном направлении. Индигенная микрофлора оказывает благоприятное влияние на поддержание барьерной функции тонкой кишки, что обеспечивает стабилизацию среды, элиминируя патогенные организмы, в том числе посредством антимикробных веществ и короткоцепочечных жирных кислот. Бактерии, кроме того, стимулируют и пролиферативную активность эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, обладают синтетической функцией, что включает в себя образование аминокислот, витаминов, гормонов и других биологически активных веществ; способствуют улучшению пищеварения за счет усиления активности ферментов и моторной функции кишечника [27; 30; 33].

Эффективность работы защитного барьера кишечника зависит от многих причин. С одной стороны, это свойства чужеродного агента, с другой — состояние организма и структур желудочно-кишечного тракта (регенераторная активность эпителия, состояние микроциркуляции, отсутствие дефицита витаминов, микроэлементов и других пластических веществ, отсутствие патологических процессов). При нарушении указанных защитных механизмов вследствие той или иной патологии желудочно-кишечного тракта, хирургического вмешательства, антибиотикотерапии или прочих причин возникают условия патологического заселения тонкой кишки фекальной микрофлорой [4; 33].

Тонкая кишка является одним из важнейших звеньев, обеспечивающих длительное сохранение зубиотической пристеночной микрофлоры. Существует разница в заселении зубиотической микрофлорой полостного и пристеночного

микробиотопов, а также заселении ярусов по длине кишки. Полостной микробиотоп подвержен колебаниям по составу и концентрации микробных популяций, пристеночный микробиотоп имеет сравнительно стабильный гомеостаз. Проксимальный отдел тонкой кишки в норме содержит относительно небольшое количество грамположительной флоры, состоящей главным образом из лактобацилл, стрептококков и грибов. Концентрация микроорганизмов составляет 10^2 – 10^5 на 1 мл кишечного содержимого. По мере приближения к дистальным отделам тонкой кишки общее количество бактерий возрастает, одновременно появляются дополнительные виды, включающие энтеробактерии, бактероиды, бифидобактерии [27; 29].

Частота выявления избыточного роста бактерий в тонкой кишке при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта колеблется от 60 до 97%. По нашим данным, полученным при проведении водородного дыхательного теста пациентам с хроническим панкреатитом, данный синдром наблюдается в 66% случаев [6; 35]. Это связано со снижением внешнесекреторной функции поджелудочной железы (в норме панкреатический сок обладает антибактериальной активностью); нарушением моторики кишечника (потеря или снижение мигрирующего моторного комплекса, в том числе в результате приема спазмолитиков), воспалительно-деструктивными изменениями в органе. В результате развивается относительная панкреатическая недостаточность, синдром мальабсорбции, изменение местного иммунного ответа (уровня sIgA, числа интраэпителиальных лимфоцитов) [6; 30; 35–37; 45].

Диагностика синдрома избыточного бактериального роста начинается с анализа картины основного заболевания, с выявлением возможной причины нарушения микробного биоценоза кишечника. Верификацию этого синдрома проводят с помощью прямого и косвенных методов диагностики.

Прямым методом диагностики является бактериологическое исследование аспирата тонкой кишки или биоптата слизистой оболочки органа.

К непрямым методам относятся: водородные дыхательные тесты с глюкозой или лактулозой; ^{14}C - или ^{13}C -гликохолатный тест; ^{14}C — D-ксилозный тест или ^{13}C –D-ксилозный дыхательный тест [6; 35]. Большое внимание уделяется также определению наличия короткоцепочечных жирных кислот (низкомолекулярных метаболитов сахаролитической кишечной микрофлоры) в аспирате из тонкой кишки. Короткоцепочечные жирные кислоты влияют на адгезию и размножение патогенной и условно патогенной флоры, участвуют в регуляции ионного обмена, микроциркуляции, секреции слизи, активируют местный иммунитет, восполняют энергетические потребности эпителия и могут служить

отображением различных процессов, происходящих в кишечнике [29; 33; 35].

Посев кала, ранее использовавшийся в нашей стране как метод оценки микробного биоценоза кишечника, признан неинформативным, поскольку даже при максимальном приближении к правилам проведения микробиологических исследований может дать представление лишь о микробном составе дистального отдела толстой кишки [6; 38].

Одним из наиболее современных способов определения видов микроорганизмов в различных биологических средах является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) [29; 31; 39–41]. Метод основан на многократном избирательном копировании определенного участка ДНК при помощи ферментов в искусственных условиях (*in vitro*). Отличие от традиционных методов состоит в высокой чувствительности и специфичности ПЦР-диагностики. Кроме того, возможно применять образцы с менее жесткими требованиями к жизнеспособности исследуемых микроорганизмов, чем для исследования микробиологическими методами. Сегодня существует более совершенная разновидность метода ПЦР — с детекцией результатов в режиме реального времени. Этот способ позволяет проводить не только качественную, но и количественную оценку ДНК исследуемого материала на основании автоматического измерения уровня флуоресцентного сигнала, увеличивающегося с каждым циклом при положительной реакции ПЦР. Еще одним несомненным плюсом данного метода является быстрота его исполнения. Перспективным является использование ПЦР для определения состава пристеночной кишечной микрофлоры при различных заболеваниях. Работ по исследованию изменений микробиоценоза тонкой кишки при хроническом панкреатите методом ПЦР еще не проводилось.

Лечение данной категории пациентов заключается в устранении избыточного бактериального роста в тонкой кишке, восстановлении нормального микробиоценоза кишечника, а также в проведении мероприятий, направленных на купирование или уменьшение выраженности причин и симптомов основного заболевания.

Лечение хронического панкреатита с избыточным микробным ростом в тонкой кишке обязательно включает в себя коррекцию нарушенной микробиоты кишечника.

В ряде случаев возникает необходимость проведения микробной деконтаминации кишечника. С этой целью могут использоваться:

- антибактериальные препараты; рекомендуется использовать кишечные антисептики с менее выраженным неблагоприятным воздействием на симбиотную микробную флору;
- энтеросорбенты;
- бактериофаги с узкой направленностью действия в отношении соответствующих видов микробов.

Однако основным направлением лечения является создание условий, благоприятных для восстановления нормального микробиоценоза. Назначаются препараты, улучшающие состояние кишечной микрофлоры:

- Пробиотики — препараты живых или лиофильно высушенных монобактерий. Терапевтический эффект достигается за счет восстановления поврежденного защитного барьера слизистой оболочки кишечника, обладающего неиммунными и иммунными компонентами защиты от воздействия различных агентов. Неиммунное действие пробиотиков опосредуется нормализацией микроэкологии кишечника и снижением проницаемости его защитного барьера.
- Пребиотики — препараты, не содержащие живые микроорганизмы и оказывающие благоприятный эффект на организм человека через стимуляцию роста и (или) активности представителей симбиотной микрофлоры организма. Типичными представителями пребиотиков являются пищевые волокна и соединения, относящиеся к классу низкомолекулярных углеводов, — дисахариды, олигосахариды, которые широко распространены в природе и легко синтезируются химическим путем (лактоitol, лактулоза). Пищевые волокна, являются натуральными пребиотиками. Следует отметить, что в процессе эволюции моторная функция и микрофлора кишечника приспособились к определенной нагрузке пищевыми волокнами, которые являются необходимыми для нормального функционирования кишечника и метаболизма. При синдроме избыточного бактериального роста пищевые волокна помимо непосредственно пребиотического оказывают цитопротективное действие на слизистую оболочку, адсорбируют токсины и канцерогены, повышают бактерицидное действие желчи за счет связывания желчных кислот и повышения желчеобразования и желчевыделения [14; 29; 30; 42; 43].
- Синбиотики — представляют собой рациональную комбинацию пре- и пробиотиков. Успешно при синдроме избыточного бактериального роста применяются жидкие синбиотические комплексы [30].

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке является одной из наиболее частых причин, приводящих к недостаточной эффективности лечения ферментными препаратами. Поэтому коррекция микробиоценоза тонкой кишки является одним из ключевых и необходимых мероприятий в комплексной терапии хронического панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц Н. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология. — Донецк, 2000. — 416 с.
2. Калинин А. В., Хазанов А. И., Сесивцев В. Н. Хронический панкреатит: этиология, лечение и профилактика. Методические рекомендации. Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, кафедра гастроэнтерологии. — М., 1999. — 44 с.
3. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
4. Лоранская И. Д., Мамедова Л. Д., Ракитская Л. Г., Батюхно Т. А. Хронические панкреатиты — вопросы диагностики и лечения: Учебное пособие. — М.: РМАПО, 2011. — 23 с.
5. Маев И. В., Казюлин Ю. А., Дичева Д. Т., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит: Учебное пособие. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 80 с.
6. Батюхно Т. А. Хронический панкреатит: нарушения иммунных механизмов защиты и их медикаментозная коррекция: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 155 с.
7. Винокурова Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009. — 262 с.
8. Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит как кислотозависимое заболевание // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 9. — С. 109–110.
9. Лоранская И. Д., Батюхно Т. А., Субботина О. А. Нарушения иммунного ответа у больных хроническим панкреатитом // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 7. — С. 18–23.
10. Witt H., Apte M., Keim V. et al. Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132. — P. 1557–1573
11. Винокурова Л. В. Взаимосвязь экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы при хроническом алкогольном панкреатите // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 4. — С. 58–60
12. Нестеренко Ю. А., Глабы В. П., Шаповальянц С. Г. Хронический панкреатит. — М.: Издатель Мокеев. — 2000. — 182 с.
13. Овсянникова Е. В. Использование антисекреторных средств в лечении больных хроническим панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 20 с.
14. Погорельская Л. В., Трякина И. П., Бунов С. В. и др. Пектиновые препараты в медицинской практике как лечебно-профилактические средства. Методические рекомендации. — М., 2009. — 32 с.
15. Irving H. M., Samokhvalov A. V., Rehm J. Alcohol as a Risk Factor for Pancreatitis. A Sistematic Review and Meta-Analysis // J. Pancreas. — 2009. — Vol. 10, № 4. — P. 387–392.
16. Laugier R., Gerolami R., Renou C. Sphincter of Oddi manometry: paradoxical response to sekretin but not to CCK in alcoholic patients with no pancreatic disease // Int. J. Pancreatol. — 1998. — Vol. 23. — P. 107–114.
17. Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Alcohol and smoking as a risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 1301–1311.
18. Лоранская И. Д., Лаврентьева О. А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта // РМЖ. — 2011. — Т. 19, № 17. — С. 1057–1061.
19. Gorry M. C., Garbbaizedeh D., Furey W. et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis // J. Gastroenterology. — 1997. — Vol. 113. — P. 1063–1068.
20. Schneider A., Suman A., Rossi L. et al. SPINK 1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type 2 diabetes mellitus in Bangladesh // J. Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123. — P. 1026–1030.
21. Кашкина Е. И. Хронический панкреатит: особенности различных этиологических форм, прогнозирование течения и оптимизация лечения: дис. ... докт. мед. наук. — Саратов, 2000. — 323 с.
22. Симаненков В. И., Кнорринг Г. Ю. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита // Клин. мед. — 2001. — № 10. — С. 54–59.
23. Яковенко А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин. мед. — 2001. — № 9. — С. 15–20.
24. Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический билиарнозависимый панкреатит. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005. — 72 с.
25. Маев И. В. Хронический панкреатит: Алгоритм диагностики лечебной тактики. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ. — 2006. — 104 с.
26. Vinokurova L. V., Trubisina I. E., Lazebnik L. B., Gubina A. V. Mucic Gel Properties in Duodenum Mucous Coat of Patients with Chronic Pancreatitis // Pancreatology. — 2008. — Vol. 8, № 3. — P. 360–361.
27. Бондаренко В. М. Микрофлора человека: норма и патология // Наука в России. — 2007. — № 1. — С. 28–35.
28. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника. Взгляд на проблему // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 8–16.
29. Радченко В. Г., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Роль пищевых волокон при метаболическом синдроме. Методические рекомендации. — М., 2011. — 32 с.
30. Бондаренко В. М. Роль условно патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека. — М., 2007. — 64 с.
31. Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.
32. Eckburg P. V., Bik E. M., Bernstein C. N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. — 2005. — 308. — P. 1635–1638.
33. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите // РМЖ. — Т. 17, № 5. — С. 317–320.
34. Парфенов А. И. Эндерология. — М.: Триада, 2002. — 744 с.
35. Желтакова О. В. Коррекция морфофункциональных нарушений желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом билиарнозависимом панкреатите: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 145 с.
36. Григорьева Ю. В. Нарушение состава кишечной микрофлоры в механизмах формирования клинических проявлений у больных хроническим панкреатитом: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 132 с.
37. Маев И. В., Самсонов А. А. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 7. — С. 44–50.
38. Ардатская М. Д., Мишушкин О. Н. Диагностика состояния микрофлоры кишечника и дифференцированная коррекция ее нарушений: Методическое пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. — М., 2005. — 48 с.
39. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. — М.: Мир, 2002. — 589 с.
40. Щелкунов С. Н. Генетическая инженерия. — Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2004. — 496 с.
41. VanGuilder H. D., Vrana K. E., Freeman W. M. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis // Biotechniques. — 2008. — № 44. — P. 619–626.
42. Ардатская М. Д. Клиническое применение пищевых волокон. — М., 2011. — 48 с.
43. Головенко О. В., Михайлова Т. Л., Головенко А. О. Применение пищевых волокон из семян подорожника в гастроэнтерологии и колопроктологии. Пособие для врачей. — М., 2010. — 28 с.