

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ С МИКРОЭЛЕМЕНТНЫМ ДЕФИЦИТОМ

Хохлова Е.А.¹, Тарасова Л.В.², Лазебник Л.Б.³

¹ Филиал ФГОУ ВПО «Московский государственный университет технологий и управления» в г. Чебоксары

² Республиканский гастроэнтерологический центр Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики ГУЗ «РКБ», г. Чебоксары

³ ГУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Тарасова Лариса Владимировна
 428018, Чебоксары, ул. Академика Крылова, дом 1
 Тел.: (8352) 58 2301
 E-mail: tlarisagast18@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Проанализирована взаимосвязь клинико-морфологических характеристик хронических гастритов с содержанием селена, цинка и марганца в сыворотке крови. Констатировано, что концентрация изучаемых микроэлементов (в большей степени селена) является одним из критериев выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и его клинической активности (интенсивности болевого и диспепсического синдромов), а степень дефицита микроэлементов увеличивается пропорционально нарастанию выраженности атрофических процессов в желудке.

Ключевые слова: хронический гастрит; селен; цинк; марганец.

SUMMARY

We aimed to analyze the interconnection of chronic gastritis clinicopathologic characteristics with the content of selenium, zinc and manganese in blood serum. It is stated that the concentration of the microelements being studied (mostly selenium) is the prognostic indication of prescription of inflammatory process in the mucous coat of stomach and its clinical activity (pain and dyspeptic syndrome intensity), and the degree of microelements deficiency increases proportionally with intensity augmentation of atrophic processes in stomach.

Keywords: chronic gastritis; selenium; zinc; manganese.

Высокий интерес к хроническим гастритам связан с большой распространенностью и вероятностью развития атрофических и диспластических процессов в слизистой оболочке желудка (СОЖ). Важная роль в патогенезе воспаления и атрофии СОЖ [3; 6; 14; 15] отводится дефициту эссенциальных микроэлементов, обладающих антиоксидантными свойствами. Известно, что низкий уровень антиоксидантов в желудочной ткани и сыворотке крови увеличивает риск развития рака желудка. Активно изучается корреляция содержанием ряда микроэлементов в сыворотке крови, желудочной слизи и соке с клинико-морфологическими характеристиками воспалительных изменений гастродуоденальной зоны (язвенной болезнью и хроническими гастритами) [9]. Органотропное влияние макро- и микроэлементов имеет сложную природу

и реализуется на уровне глубоких метаболических процессов, затрагивая биологические структуры и содержащиеся в них ферменты клеток и тканей [16].

Изучение биогеохимических особенностей территории Чувашской Республики и анализ характера питания позволили выявить основные проблемы в микроэлементной обеспеченности населения, приводящие к снижению показателей здоровья и являющиеся отражением биогеохимических особенностей региона [12]:

- недостаточность селена в рационе питания;
- недостаточность меди;
- недостаточность марганца;

Ежегодный рост распространенности эрозивно-язвенных поражений СОЖ, а также опухолей желудка на территории Чувашской Республики при улучшении качества оказываемой медицинской

помощи, отмечаемого в последние годы, подтолкнул к поиску необходимости изучения связи механизмов воспаления, дисплазии и атрофии СОЖ с микроэлементным дисбалансом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В стационарных условиях Республиканского гастроэнтерологического центра Минздравсоцразвития Чувашии было обследовано 102 пациента с хроническими гастритами (ХГ), из них 32 пациента с хроническим неатрофическим гастритом (ХНГ), 42 — с хроническим мультифокальным атрофическим гастритом (ХМАГ) и 28 — с хроническим химическим гастритом (ХХГ). Верификация типа ХГ проводилась согласно Хьюстонской модификации Сиднейской классификации хронического гастрита (октябрь 1996 г.) с оценкой трех критериев: этиология, топография, морфология.

Для объективизации субъективной оценки самочувствия пациента использовалась визуально-аналоговая шкала самочувствия (ВАШС). Оценка степени выраженности клинических симптомов ХГ проводилась по шкале Likert.

Эндоскопическое исследование (фиброгастроудоденоскопия — ФГДС) проводилось за день до госпитализации пациента в гастроэнтерологическое отделение или в первый день стационарного лечения с целью определения отдела желудка с измененной слизистой оболочкой и через 6 недель после курса лечения. При ФГДС фиксировались следующие эндоскопические характеристики воспалительного процесса в СОЖ: 1) отек и эритема; 2) наличие эрозий и геморрагий в желудке; 4) наличие сосудистой реакции (1 — нет, 2 — имеет место). Для гистологического исследования забиралось не менее 5 гастробиоптатов: два фрагмента из антрального отдела желудка в 2 см от привратника (по большой и малой кривизне), два — из тела желудка (по большой и малой кривизне), примерно в 8 см от кардии, один — из угла желудка [5].

Присутствие *H. pylori* в слизистой оболочке желудка определяли с помощью гистологического метода, а также быстрого уреазного теста на основе твердого волокнистого носителя — Хелпил-теста, разработанного в 1998 г. [7].

Для оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка использовали разработанную на основе Сиднейской системы классификации хронического гастрита визуально-аналоговую шкалу для полуколичественного определения выраженности воспаления, активности процесса, наличия атрофии, кишечной метаплазии и степени обсемененности *H. pylori*, позволяющую значительно снизить субъективность оценки морфологических изменений.

Учитывая, что в ходе эпидемиологических исследований в Чувашии был выявлен дисбаланс таких микроэлементов, как Se, Zn, Mn [12], в работе был сделан акцент на определение концентрации

перечисленных микроэлементов в сыворотке крови у пациентов с ХГ.

Группа из 100 практически здоровых жителей Чувашской Республики, выбранная в качестве контрольной, послужила для современной оценки содержания вышеперечисленных микроэлементов у жителей Чувашии. В качестве критерия оптимальной обеспеченности микроэлементами были взяты уровни содержания селена и цинка, предложенные А.П. Авцыным [1]. В связи с отсутствием критериев оптимальной обеспеченности Mn уровень этого микроэлемента в обследованных группах сравнивался между собой.

Количественное определение в сыворотке крови микроэлементов (Se, Zn, Mn) осуществляли посредством масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС — ИСП) и атомно-эмиссионной спектрометрией с индуктивно связанной плазмой (АЭС — ИСП) на квадрупольном масс-спектрометре *Elan 9000* (Perkin Elmer, США) и атомно-эмиссионном спектрометре *Optima 2000 DV* (Perkin Elmer, США) в центре биотической медицины Москвы по методу доктора А.В. Скального. Концентрация химических элементов оценивалась в мкг/г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сопоставление некоторых клинических данных пациентов с различными типами ХГ (табл. 1) показывает, что многие показатели имеют достаточно существенные различия.

Так, в соответствии с анкетными данными средний возраст пациентов, страдающих ХНГ, оказался достоверно моложе ($p < 0,001$), чем у пациентов с ХМАГ и ХХГ. Эта возрастная особенность подчеркивается и длительностью анамнеза ХГ — чем моложе пациент, тем короче анамнез его заболевания (ХНГ — $3,6 \pm 0,09$; при ХМАГ и ХХГ — $8,1 \pm 0,07$ и $7,8 \pm 0,04$ соответственно).

Достоверно ($p < 0,05$) субъективно лучше чувствовали себя пациенты с ХНГ (ВАШС составил $2,8 \pm 0,1$), что в 2,6 раза выше, чем при ХМАГ ($1,08 \pm 0,065$), и 1,6 раза выше, чем при ХХГ ($1,7 \pm 0,06$). После прохождения курса терапии произошло сокращение разрыва в субъективном ощущении болезни: так, разница между ВАШС при ХНГ и ХМАГ сократилась до 1,4 раза ($7,5 \pm 0,2$), а между ХНГ и ХХГ — до 1,3 раза, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии ХГ.

При сопоставлении средней оценки выраженности болевого синдрома, определяемого по шкале Likert, достоверной разницы между различными типами ХГ ни в активную фазу, ни после лечения обнаружено не было. Наиболее сильный болевой синдром описывали молодые пациенты из группы ХНГ (средний показатель составил в активную фазу $4,4 \pm 0,14$), что соответствует по шкале Likert характеристике симптома — сильный,

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХГ			
Клиническая характеристика	ХНГ (n = 32)	ХМАГ (n = 42)	ХХГ (n = 28)
Возраст (г)	28,2 ± 1,4**	41,2 ± 1,35	44,3 ± 1,38
Анамнез (г)	3,6 ± 0,09**	8,1 ± 0,07	7,8 ± 0,04
ВАШС (активная фаза)	2,8 ± 0,1*	1,08 ± 0,065	1,7 ± 0,06
ВАШС (через 6 недель)	7,5 ± 0,2	5,04 ± 0,13	5,7 ± 0,1
Оценка выраженности боли (шкала Likert) (активная фаза)	4,4 ± 0,14	3,1 ± 0,12	3,5 ± 0,13
Оценка выраженности боли (шкала Likert) (через 6 недель)	1,6 ± 0,14	2,0 ± 0,11	2,2 ± 0,1
Оценка выраженности диспепсических жалоб (шкала Likert) (активная фаза)	6,5 ± 1,2	5,5 ± 1,2	4,5 ± 1,2
Оценка выраженности диспепсических жалоб (шкала Likert) (через 6 недель)	1,1 ± 0,09*	3,1 ± 0,2	2,5 ± 0,2
ИМТ	24,6 ± 0,5	21,95 ± 0,45	26,0 ± 0,51

Примечание: * — $p < 0,05$ или ** — $p < 0,001$ — по сравнению с ХМАГ и ХХГ

нарушающий дневную активность или сон. Интересно, что после проведенного лечения именно у пациентов с ХНГ выраженность интенсивности болевого синдрома сократилась почти в 2,8 раза. Для сравнения, у пациентов с ХМАГ интенсивность боли уменьшилась только в 1,5 раза (с $3,1 \pm 0,12$ в активную фазу до $2,0 \pm 0,11$ после лечения), а у пациентов с ХХГ — в 1,6 раза (с $3,5 \pm 0,13$ до $2,2 \pm 0,1$ соответственно).

На втором месте по выраженности болевого синдрома оказались пациенты с ХХГ (средний показатель по шкале Likert — $3,5 \pm 0,13$). В данном случае детергентными свойствами на слизистую оболочку желудка обладают желчные кислоты и лизолецитин, попадающие в желудок во время дуодено-гастрального рефлюкса. Вышеперечисленная проблема напрямую связана с массой тела пациентов и уровнем внутрибрюшного давления. Это подтверждается максимальным средним показателем ИМТ, зафиксированным нами у пациентов с ХХГ ($26,0 \pm 0,51$), что на 5,5% выше, чем у пациентов с ХНГ, и на 16% выше, чем у пациентов с ХМАГ, ИМТ у которых оказался самым низким ($21,95 \pm 0,45$). Это объясняется тем, что при ХМАГ с секреторной недостаточностью в патологический процесс постепенно вовлекаются другие органы пищеварения (кишечник, поджелудочная железа, гепатобилиарная система) [13]. Энтеральный синдром клинически проявляется нарушением пищеварения и всасывания (мальдигестией и мальабсорбцией), диареей, похуданием, признаками гиповитаминоза. При анализе результатов исследования нами была обнаружена выраженная и умеренная обратная корреляция между содержанием изучаемых микроэлементов и наличием энтерального синдрома у пациентов с ХГ (для Se — $r = -0,78$; для Zn — $r = -0,61$; для Mn — $r = -0,58$).

Выраженность диспепсического синдрома (тошнота, отрыжки, горечь во рту), по данным проведенного опроса, оказалась максимальной у пациентов с ХНГ ($6,5 \pm 1,2$), на втором — с ХМАГ ($5,5 \pm 1,2$).

Корреляционный анализ, проведенный между изучаемыми клиническими характеристиками ХГ и концентрацией Se, Zn и Mn сыворотки крови, также выявил сильную и умеренную обратную корреляционную зависимость между длительностью анамнеза ХГ и концентрацией микроэлементов (для Se — $r = -0,79$, для Zn — $r = -0,74$, для Mn — $r = -0,59$).

Достаточно сильная прямая корреляция была обнаружена у показателей ВАШС с содержанием Se и Zn в сыворотке крови пациентов с ХГ. Чем выше концентрация в крови Se и Zn, тем хуже субъективное ощущение пациента.

Менее сильная прямая корреляция выявлена между концентрацией Se, Zn и Mn сыворотки крови и интенсивностью болевого и диспепсического синдромов.

При сравнении основных морфологических критериев при различных типах ХГ обращено внимание на преобладание нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов с ХНГ (инфильтрация легкой степени активности — 0%; средней — 31,3%, высокой — 68,7%) по сравнению с аналогичными данными при ХМАГ (инфильтрация легкой степени активности — 42,9%; средней — 57,1%, высокой — 0%) и ХХГ (инфильтрация легкой степени активности — 75,0%; средней — 25,0%, высокой — 0%). На фоне лечения показатели нейтрофильной инфильтрации при всех типах гастритов становились ниже, но особенно значительно (в 4,4 раза) сократилась высокая степень активности нейтрофильной инфильтрации слизистой антрального отдела желудка при ХНГ.

Частота выраженной и умеренной инфильтрации слизистой желудка лимфоцитами и плазмоцитами, наоборот, достоверно чаще обнаружена у пациентов с ХМАГ и ХХГ, чем у пациентов с ХНГ (рис. 1).

Обнаружена сильная прямая связь между содержанием микроэлементов Se, Zn и Mn в сыворотке крови со степенью выраженности нейтрофильной инфильтрации слизистой антрального отдела желудка как в фазу обострения ХГ, так и после проведенной терапии (табл. 2). Полученные данные объясняют достоверно более высокие показатели исследуемых микроэлементов в сыворотке крови у пациентов с ХНГ по сравнению с контрольной группой (для Se $0,13 \pm 0,003$ против $0,11 \pm 0,003$, $p < 0,05$; для Zn $1,12 \pm 0,014$ против $0,78 \pm 0,03$, $p < 0,05$; для Mn $0,004 \pm 0,00005$ против $0,0035 \pm 0,0002$, $p < 0,05$ в контрольной группе), а также пациентами с ХМАГ (для Se $0,13 \pm 0,003$ против $0,0083 \pm 0,002$, $p < 0,001$; для Zn $1,12 \pm 0,014$ против $0,71 \pm 0,012$, $p < 0,001$; для Mn $0,004 \pm 0,00005$ против $0,0027 \pm 0,00008$, $p < 0,001$ при ХМАГ) и пациентами с ХХГ (для Se $0,13 \pm 0,003$ против $0,0098 \pm 0,0035$, $p > 0,05$; для Zn $1,12 \pm 0,014$ против $0,9 \pm 0,012$, $p < 0,05$; для Mn $0,004 \pm 0,00005$ против $0,0031 \pm 0,00011$, $p > 0,005$ при ХХГ). Результаты корреляционного анализа также демонстрируют (табл. 2) сильную прямую связь между степенью контаминации слизистой антрального отдела *H. pylori* с уровнем изучаемых микроэлементов в сыворотке крови. Можно сделать вывод, что в фазу активного воспалительного процесса в антральном отделе желудка (ХНГ), ассоциированного с персистенцией *H. pylori*, повышение уровня Se, Zn и Mn в сыворотке крови отражает повышенную потребность организма в защитных факторах, обладающих антиоксидантными свойствами, что заставляет организм пациента с ХНГ в условиях дефицита Se в рационах питания компенсаторно

выбрасывать их из тканевых депо. Наши данные сопоставимы с результатами В.Н. Сергеева [11], получившего повышение Zn и Mn в биосубстратах у пациентов с хроническим гастродуоденитом и ЯБДК.

Слабая прямая корреляция получена и с морфологическим критерием выраженности хронического воспалительного процесса в собственной пластинке и эпителии желудка (степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации) (табл. 2), что, по данным литературы [4], также коррелирует со степенью воспаления.

По результатам гистологического анализа, у 12 пациентов с ХНГ были обнаружены признаки метаплазии тонкокишечным эпителием антрального отдела желудка, что составило 37,5%, причем у 6 (50%) из них выраженность метаплазии оценивалась как слабая, а у остальных 6 пациентов (50%) — как средней тяжести. Признаков атрофии слизистой желудка у категории обследованных с ХНГ зафиксировано не было. При контрольном осмотре обнаружение метаплазированного эпителия сократилось в группе больных с ХНГ до 28,1% (9 пациентов), из них только у 2-х (22,2%) метапластические изменения слизистой желудка оценивались как средней тяжести, остальные 7 (77,8%) — как легкой степени тяжести.

У пациентов с ХМАГ кишечная метаплазия имела место у 85,7% обследованных пациентов, причем у 41,7% пациентов констатирована тяжелая степень метаплазии, у 47,2% — средняя и лишь у 11,1% — слабая. Наши данные подтверждают мнение многих ученых, констатирующих, что замещение желудочного эпителия кишечным встречается достаточно часто, особенно при атрофическом гастрите [4].

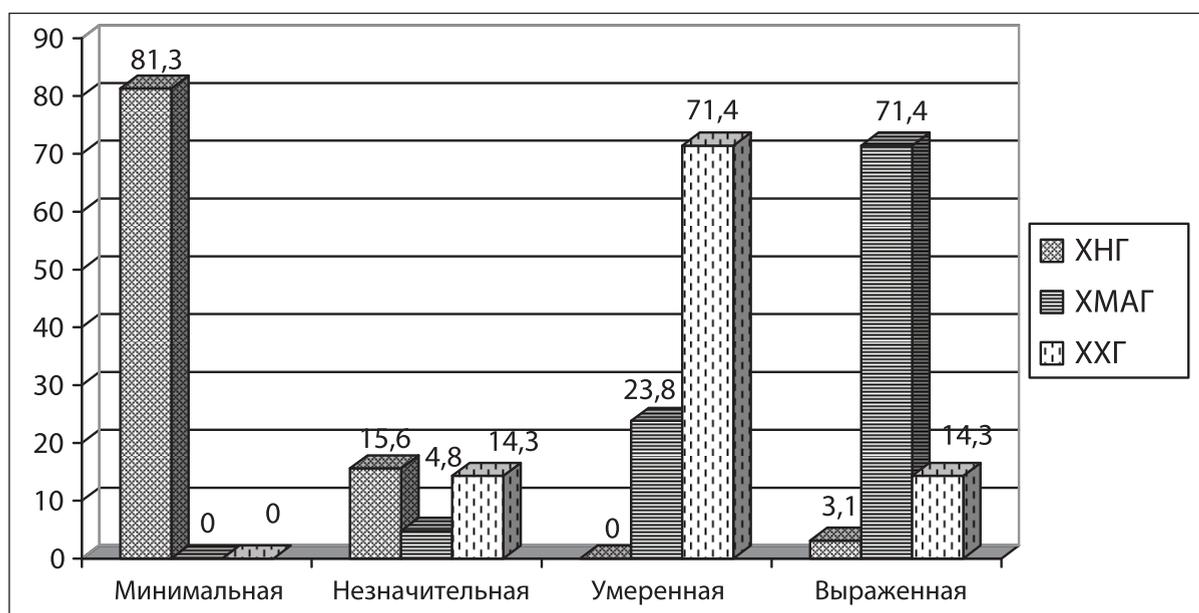


Рис. 1. Доля пациентов (%) с различной выраженностью воспалительной лимфоплазмоцитарной инфильтрации при различных типах ХГ (активная фаза)

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИНЕЙНОЙ КОРРЕЛЯЦИИ (r) МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ Se, Zn И Mn СЫВОРОТКИ КРОВИ И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ХГ						
Сравниваемые параметры	Se (мкг/г)		Zn (мкг/г)		Mn (мкг/г)	
	r	p	r	p	r	p
Активность нейтрофилов (фаза обострения) — концентрация микроэлементов	0,86	< 0,05	0,85	< 0,05	0,8	< 0,05
Активность нейтрофилов (после лечения) — концентрация микроэлементов	0,73	< 0,05	0,53	> 0,05	0,29	> 0,05
Контаминация <i>H. pylori</i> (цитологически) — концентрация микроэлементов	0,9	< 0,05	0,87	< 0,05	0,71	> 0,05
Выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации (фаза обострения) — концентрация микроэлементов	0,69	> 0,05	0,65	> 0,05	0,48	> 0,05
Выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации (после лечения) — концентрация микроэлементов	0,66	> 0,05	0,54	> 0,05	0,52	> 0,05

Морфологические признаки атрофии были констатированы нами у всех пациентов с ХМАГ, причем степень выраженности распределилась следующим образом: 19% — слабая, 21,4% — средняя и 59,6% — тяжелая атрофия. При этом достоверно чаще ($p < 0,05$) тяжелая степень атрофии встречалась среди пациентов старше 41 года с анамнезом заболевания ХГ более 10 лет. У всех пациентов с тяжелой атрофией в биоптатах слизистой оболочки желудка гистологическим методом был обнаружен *H. pylori*.

При ХХГ атрофия была обнаружена у 42,8% обследованных пациентов, при этом по 16,6% составили слабая и тяжелая степень атрофии, 66,8% — средняя степень.

Корреляционный анализ обнаружил умеренную обратную корреляцию между содержанием Se ($r = -0,69$) и Mn ($r = -0,58$) в сыворотке крови пациентов с морфологическими признаками атрофии слизистой желудка. Для концентрации Zn подобная связь была сильнее ($r = -0,82$).

Можно констатировать, что степень дефицита микроэлементов увеличивается пропорционально нарастанию выраженности атрофических процессов в желудке, что подтверждается результатами отечественных и зарубежных исследований [8; 10; 11; 17].

Аналогичные показатели линейной корреляции были получены при сравнении степени дисплазии с концентрацией Se, Zn и Mn. Умеренная обратная корреляция (для Se — $r = -0,60$, для Zn — $r = -0,65$, для Mn — $r = -0,52$) констатирует, что при увеличении степени дисплазии концентрация исследуемых микроэлементов в сыворотке крови

планомерно уменьшается, указывая на истощенность тканевых запасов Se, Zn и Mn. Полученные в ходе исследования низкие концентрации Se, Zn и Mn в сыворотке крови пациентов с атрофическими и диспластическими изменениями слизистой оболочки желудка свидетельствуют об истощении адаптационных механизмов и тканевых депо микроэлементов, обладающих антиоксидантными свойствами, при формировании предраковых изменений в желудке.

ВЫВОДЫ

1. Концентрация изучаемых микроэлементов (в большей степени Se) является одним из критериев как давности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (чем выше концентрация Se, тем короче по длительности активное хроническое воспаление слизистой желудка), так и его клинической активности (интенсивности болевого и диспепсического синдромов).

2. В фазу активного воспалительного процесса в антральном отделе желудка при ХНГ, ассоциированном с персистенцией *H. pylori*, происходит достоверное повышение уровня Se, Zn и Mn в сыворотке крови, что косвенно отражает повышенную потребность организма в защитных факторах, обладающих антиоксидантными свойствами.

3. Степень дефицита микроэлементов (Se, Zn, Mn) увеличивается пропорционально нарастанию выраженности атрофических процессов в слизистой оболочке желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын. — М.: «Медицина». 1991. — 496 с.
 2. Амиров Н.Х. Особенности питания населения в современных условиях (На примере Чувашской Республики) / Н.Х. Амиров, Е.А. Хохлова. — Чебоксары. 2005. — 136 с.

3. Бельмер С.В. Микроэлементы при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 1. С. 121–124.

4. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / руководство для врачей под редакцией А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. — М.: «МЕДпресс-информ», 2011. — 860 с.
5. *Ивашкин В.Т.* Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др. // Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтерра. 2003. — С.310.
6. *Киясова Л.М.* Нарушение рациона питания как одна из причин формирования хронических гастродуоденитов у детей // Л.М. Киясова // Журнал Ремедиум Приволжье. Специальный выпуск: актуальные вопросы гастроэнтерологии. 2007. С. 24.
7. *Корниенко Е.А.* О диагностике инфекции *Helicobacter pylori* у детей / Е.А. Корниенко, В.Е. Милейко, С.В. Гольбиц // Росс. Вестник перинатол. педиатрии. 1998. № 5. С. 34–38.
8. *Лаврова А.Е.* Дефицит цинка в патогенезе хронического гастродуоденита у детей дошкольного возраста; обоснование методов коррекции / А.Е. Лаврова, Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. 2004. № 4. С.44–46.
9. *Лифшиц И.В.* Значение клинико-эндоскопических, биохимических морфологических критериев и микроэлемента цинка в прогнозировании течения язвенной болезни / И.В. Лифшиц // Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Саратов. 2005. — 28 с.
10. *Мальцев С.В.* Особенности обмена микроэлементов при хронической гастродуоденальной патологии у детей школьного возраста / С.В. Мальцев, Р.А. Файзуллина, В.С. Валиев // Российский педиатрический журнал. 2002. № 6. С. 13–17.
11. *Сергеев В.Н.* Специализированные пищевые продукты и фармаконутриенты в реабилитации больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В.Н. Сергеев // Автореф. дисс. докт. мед. наук. — Москва. 2010. — 45 с.
12. *Хохлова Е.А.* Оптимизация питания детского населения как основа управления здоровьем в эндемичных по содержанию йода районах (на примере Чувашской республики) // Автореф. дисс. докт. мед. наук. — Казань. 2009.
13. *Циммерман Я.С.* Клиническая гастроэнтерология / Я.С. Циммерман. — М.: ГЕОТАР-Медиа. 2009. — 416 с.
14. *Шагиахметова Л.В.* Клинико-патогенетическое значение дефицита эссенциальных микроэлементов при хроническом гастродуодените у детей и подростков // Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Екатеринбург. 2005.
15. *Щербак В.А.* Значение селена в патогенезе и лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом / В.А. Щербак // Вопросы детской диетологии. 2007. Т. 6. № 1. С. 5–8.
16. *McCarron J.G.* Mitochondrial regulation of the cytosolic Ca²⁺ concentration and the InsP₃-sensitive Ca²⁺ store in guinea-pig colonic smooth muscle / J.G. McCarron, T.C. Mack // J. Physiol. Lond. 1999. Vol. 516. № Pt 1. P. 149–161.
17. *Ustundag Y.* Plasma and gastric tissue selenium levels in patients with *Helicobacter pylori* infection / Y. Ustundag, S. Boyacioglu, A. Haberal et al. // J Clin. Gastroenterol. 2001. Vol. 32. P. 405–408.

