

УДК 616.345-002:53-006-059-074

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИТ.А. Гриценко¹, И.Л. Давыдкин¹, А.М. Осадчук¹, И.В. Князькин²,¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»,²Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург*Гриценко Тарас Алексеевич – e-mail: taras876@mail.ru*

В основе возникновения катарального поражения слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) у пациентов, получающих полихимиотерапию (ПХТ), лежит повышение апоптозной активности колоноцитов на фоне снижения пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОТК, связанного с экспрессией молекулы Ki-67. Назначение дибикора (таурин) в схеме лечения мукозита, связанного с применением ПХТ, сопровождается более высокой степенью восстановления нарушенного кишечного микробиоценоза и параметров клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОТК, чем изолированное применение энтеролола и линекса.

Ключевые слова: полихимиотерапия, мукозит, Ki-67, апоптоз, биоценоз.

Basis of catarrhal affection of mucous membranes of the colon (MMC) in patients receiving polychemotherapy (PCT) is increased activity colon cells apoptosis against the background of reduced capacity remains epithelial cells of the MMC associated with the expression of molecules of Ki-67. Function dibikorum (taurine) in the treatment of mucositis associated with use of PCT, accompanied by a higher degree of recovery of impaired intestinal microbiocenosis and parameters of cell homeostasis epithelial cells of the MMC, than isolated use of enterol and linex.

Key words: chemotherapy, mucositis, Ki-67, apoptosis.

В настоящее время уровень заболеваемости гемобластомами значительно уступает наиболее распространенным злокачественным новообразованиям легкого, желудка, толстой кишки и молочной железы. Медико-социальная значимость онкологических заболеваний системы крови обусловлена уровнем экономических потерь, связанных с лечением и нетрудоспособностью пациентов с гемобластомами, занимающих второе место после наиболее распространенного в мире рака легкого [1]. Рост продолжительности жизни пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, связанный с использованием современных схем полихимиотерапии (ПХТ), предопределил появление актуальной проблемы – токсического воздействия химиопрепаратов на внутренние органы, сопровождающегося их повреждением [1, 2]. Наиболее часто применение ПХТ сопровождается развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Особую проблему представляет колоректальная патология, связанная с развитием мукозитов [3], в значительной мере ухудшающих жизненный прогноз и увеличивающих сроки госпитализации больных с гемобластомами [4, 5]. Применение цитостатической терапии у пациентов с опухолевой патологией индуцирует нарушение клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки толстой кишки (СОТК), степень которого определяет развитие катаральных, атрофических и эрозивно-язвенных поражений [6]. Основная роль в регуляции процессов клеточного гомеостаза принадлежит соотношению клеточной пролиферации и апоптозной активности зависящих от экспрессии регуляторных молекул (p53, Ki-67, Vcl-2, TLP и т. д.) [7], роль которых в патогенезе колоректальной патологии, связанной с применением ПХТ, недостаточно изучена. В настоящее время для терапии различных заболеваний ЖКТ используется препарат таурина (дибикор), обладающий цитопротективным, антиапоптозным и противовоспалительным эффектами, роль которого в лечении колоректальной патологии, связанной с применением ПХТ, остается не изученной [8, 9].

Цель исследования: оценить эффективность лечения колоректальной патологии у пациентов с гемобластомами на основе исследования кишечного микробиоценоза, апоптозной активности колоноцитов, экспрессии TLP и Ki-67.

Материал и методы

Набор материала проводился на базе клиник Самарского государственного медицинского университета. Проводимое исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Критерии включения в исследование. Пациенты с гемобластомами в периоде полной клинико-гематологической ремиссии (КГР) на фоне поддерживающей ПХТ с мукозитами слизистой оболочки колоректального отдела кишечника I степени (катаральный колит) в возрасте 18–65 лет. Наличие информированного согласия на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования. Терминальные состояния, сопутствующие заболевания в периоде обострения и декомпенсации, мукозиты II, III и IV степеней. Отсутствие полной КГР гемобластома. Отсутствие информированного согласия на проведение исследования.

Всего обследовано 60 больных пациентов с катаральным поражением колоректального отдела толстой кишки на фоне онкологической патологии системы крови, получающих ПХТ. Возраст обследованных колебался от 37 до 74 лет.

В среднем $60,9 \pm 1,82$ года. Пациенты были разделены на две равные группы, сопоставимые по клиническим, возрастным и половым признакам в зависимости от схемы лечения мукозита колоректального отдела кишечника.

- I группа – 30 больных с гемобластомами в сочетании с мукозитом колоректального отдела толстой кишки I степени (катаральный колит), получающих лечение энтеролом и линексом.

- II группа – 30 больных с гемобластомами в сочетании с мукозитом колоректального отдела толстой кишки I степени (катаральный колит), получающих лечение энтеролом, линексом и препаратом таурина (дибикор), обладающим цитопротективным и пребиотическим эффектами.

В группах обследованных пациентов энтерол назначался в дозе 2 капсулы 2 раза/сут. в течение 10 дней, линекс по 2 капсулы 3 раза в день в течение 4 недель и дибикор в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 4-й недели.

Все больные обследованы по единой программе в динамике (до назначения лечения и спустя 4–6 недель), включающей клинико-эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические и лабораторные исследования. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев, обследованные однократно, по той же программе, что и больные. Средний возраст лиц из контрольной группы составил $25,3 \pm 2,4$ года (колебания в пределах 18–37 лет).

Бактериологическая оценка микробиоценоза толстой кишки основывалась на исследовании микрофлоры кала с выделением степеней дисбактериоза.

У всех обследованных при колоноскопии забиралась биопсия слизистой оболочки средней трети сигмовидного отдела толстой кишки. Морфологические и иммуногистохимические исследования колоноцитов проводились на базе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН. Для оценки степени тяжести мукозита использована шкала критерия токсичности NCI-CTC.

Для выявления апоптозных ядер исследуемый материал импрегнировался по Мозеру (1995). Гибель клеток в форме апоптоза определялась по индексу апоптоза ($I_{АПТ}$) по формуле: $I_{АПТ} (\%) = N / N_{общ}$ (число апоптозных ядер, окрашенных по методу Мозера) / (общее число ядер) $\times 100$.

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием первичных моноклональных антител к протеину TLP (tumor liberated protein) (1:100, клон ab3605, Abcam), протеину Ki-67 (1:150, Novocastra). В качестве вторых антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышьи и антикроличьи иммуноглобулины; визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit, Novocastra). Проявление пероксидазы проводили диаминобензидином (Dako).

Для проведения иммуногистохимической реакции использовали стандартный одноэтапный протокол.

Цифровую микроскопию и морфометрическое исследование проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Видеотест-Морфология 4.0».

В каждом случае анализировали 10 полей зрения при увеличении $\times 200$.

Вычисляли индекс экспрессии Ki-67 по формуле $I_{Ki-67}(\%) = (X:X1) \times 100$, где I – индекс экспрессии, X – количество ядер, иммунопозитивных к Ki-67; X1 – общее количество ядер, окрашенных гематоксилином. Расчет производился на 1 поле зрения микроскопа при увеличении $\times 200$. Степень экспрессии белка TLP определяли как среднее число иммунопозитивных клеток на 1мм^2 . Количество TLP-иммунопозитивных клеток на мм^2 обозначалось аббревиатурой N_{TLP} .

При обработке материала определялись средние значения, ошибка, доверительный интервал. При сравнении средних показателей между различными группами использовали t-критерий Стьюдента. Между параметрами оценивались корреляционные связи. Обработка полученных данных производилась в программе SPSS 15.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение

При клинико-инструментальном исследовании у лиц контрольной группы не выявлено каких-либо указаний на имеющиеся на момент осмотра или перенесенные в прошлом заболевания толстой кишки. У части обследованных имелись жалобы, недостаточные для постановки диагноза СРК: у 4 (13,3%) запоры, у 5 (16,7%) метеоризм на протяжении последних 1–2 месяцев перед обследованием. Незначительную болезненность при пальпации ободочной кишки отметили 2 (6,7%) пациента, у 3 (10%) имелось повышение массы тела на 2–4 кг за последние 6 месяцев, а у 2 (6,7%) снижение на 2–4 кг, связанные с особенностями питания. У 3 (10%) пациентов наблюдалась небольшая тахикардия в пределах 90–100 уд. в мин., укладывающаяся в синдром «белого халата».

При копрологическом обследовании у 2 (6,7%) лиц контрольной группы обнаруживалась незначительная примесь слизи.

При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки интактной сигмовидной кишки была представлена однослойным цилиндрическим эпителием, состоящим из каемчатых и бескаемчатых призматических колоноцитов и бокаловидных клеток. Основным компонентом собственной пластинки слизистой являлась рыхлая соединительная ткань, в которой находились фибробласты, апудоциты, лимфоциты, плазматические, тучные клетки, нейтрофильные, эозинофильные лейкоциты.

Анализ кала на дисбактериоз у 3 (10%) обследованных выявил 1-ю степень дисбиотических нарушений. Изменения касались в основном снижения содержания кишечной палочки и бифидобактерий. У 90% клинически здоровых дисбактериоза не обнаружено (таблица 1).

При анализе биоптатов слизистой сигмовидной кишки носительство ЦМВ выявлено у 4 (13,3%) клинически здоровых лиц (таблица 1). Указанные изменения не сопровождались какими-либо морфологическими изменениями СОТК. Возможность дисбиотических нарушений в микрофлоре кала у так называемых условно здоровых лиц отмечали и другие исследователи, объясняя подобные явления особенностями рациона, экологическими факторами, изменяющими характер флоры [10].

Иммуногистохимическое исследование биоптатов СОТК обнаруживало экспрессию Ki-67 в 16,8±1,7% колоноцитов исследованных биоптатов (рис. 1А). Явления апоптоза коло-

ноцитов обнаруживались достаточно редко. При этом $I_{АПТ}$ составил 1,8±0,4%. В среднем определялось 18,8±2,1 TLP-иммунопозитивных клеток (N_{TLP}) в 1мм^2 биоптата СОТК (рис. 2А) (табл. 2)

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика степеней кишечного дисбактериоза у пациентов с мукозитом 1-й степени до проведения лечения и спустя 4–6 недель
Примечание: знаком « $P_1 < 0,05$ » показаны достоверные различия

Группы обследованных	Практически здоровые (n=30)	I группа пациентов с мукозитом 1-й степени (n=30)	II группа пациентов с мукозитом 1-й степени (n=30)
Норма	27 (90%)	- (-%) 14 (46,7%) $P_1 < 0,05, P_2 < 0,05$	- (-%) 22 (73,3%) $P_1 < 0,05, P_2 < 0,05, P_3 < 0,05$
1-я степень дисбиоза	3 (10%)	6 (20%) 16 (53,3%) $P_1 > 0,05, P_2 < 0,05$	7 (23,3%) 8 (26,7%) $P_1 < 0,05, P_2 > 0,05, P_3 < 0,05$
2-я степень дисбиоза	- (-%)	18 (60%) - (-%) $P_1 < 0,05, P_2 < 0,05$	19 (63,3%) - (-%) $P_1 < 0,05, P_2 < 0,05, P_3 > 0,05$
3-я степень дисбиоза	- (-%)	6 (20%) - (-%) $P_1 < 0,05, P_2 < 0,05$	4 (13,3%) - (-%) $P_1 < 0,05, P_2 > 0,05, P_3 > 0,05$

между группой контроля и пациентами с мукозитом 1-й степени до проведения коррекции кишечных расстройств; знаком $P_2 < 0,05$ показаны достоверные различия в показателях групп с мукозитом 1-й степени до проведения терапии кишечных расстройств и после их коррекции; знаком « $P_3 < 0,05$ » показаны достоверные различия между степенями тяжести дисбиотических расстройств пациентов различных групп после коррекции кишечных расстройств.

ТАБЛИЦА 2.

Показатели, характеризующие клеточный гомеостаз колоноцитов у пациентов с катаральным поражением СОТК на фоне полихимиотерапии до проведения лечения и спустя 4–6 недель

Исследованные маркеры и $I_{АПТ}$	Практически здоровые (n=30)	I группа пациентов с мукозитом 1-й степени (n=30)	II группа пациентов с мукозитом 1-й степени (n=30)
I_{Ki-67}	16,8±1,7	13,2±1,4 13,4±1,5 $P_1 < 0,05, P_2 > 0,05$	13,8±1,3 14,0±1,4 $P_1 < 0,05, P_2 > 0,05, P_3 > 0,05$
N_{TLP}	18,8±2,1	43,3±2,8 37,8±2,7 $P_1 < 0,05, P_2 < 0,05$	43,8±3,2 31,5±2,5 $P_1 < 0,05, P_2 < 0,05, P_3 < 0,05$
$I_{АПТ}$	1,8±0,4	2,9±0,5 2,8±0,4 $P_1 < 0,05, P_2 > 0,05$	3,0±0,5 2,7±0,4 $P_1 < 0,05, P_2 > 0,05, P_3 > 0,05$

Примечание: знаком « $P_1 < 0,05$ » показаны достоверные различия между группой контроля и пациентами с мукозитом 1-й степени до проведения коррекции кишечных расстройств; знаком « $P_2 < 0,05$ » показаны достоверные различия в показателях групп с мукозитом 1-й степени до проведения терапии кишечных расстройств и после их коррекции; знаком « $P_3 < 0,05$ » показаны достоверные различия между показателями клеточного гомеостаза у пациентов различных групп, после коррекции кишечных расстройств.

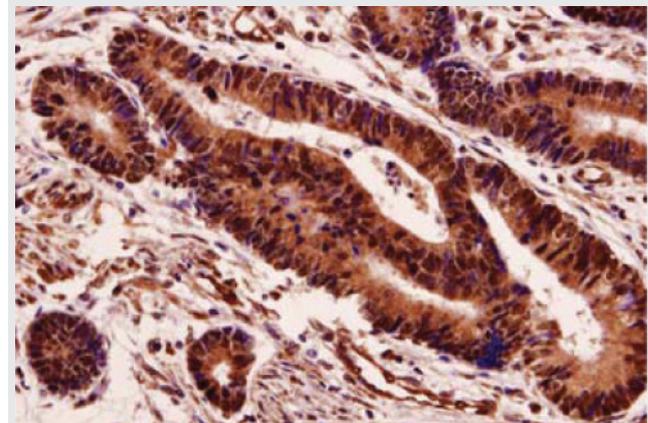
У пациентов с мукозитом 1-й степени (катаральный колит) длительность полной клинико-гематологической ремиссии гемобластоза колебалась от 1 до 29 мес. В среднем 10,6±2,2 мес. У всех пациентов появление или обострение кишечной симптоматики определялось через 3–7 дней очередного курса. 51 (85%) пациент с 1-й степенью мукозита

колоректального отдела жаловался на учащение стула до 3–5 раз в сутки. При этом определялась кашицеобразная или жидкая форма стула. Еще 9 (15%) пациентов определяли наличие запора. При выяснении анамнеза у пациентов с запорами они указывали на частоту стула 1–2 раза в день, однако испытывали затруднения в процессе акта дефекации (избыточное натуживание, пользовались слабительными и т. д.). 25 (41,7%) больных обнаруживали примесь слизи. Все пациенты с мукозитом 1-й степени предъявляли жалобы на вздутие живота, урчание, переливание в кишечнике. На боль в нижних отделах живота легкой и средней интенсивности указывали 32 (53,3%) больных. Тенезмы определялись у 17 (28,3%) больных. Проведенная сигмоскопия свидетельствовала о наличии гиперемии и отека слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки, а морфологическое исследование биоптатов определяло наличие нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки.

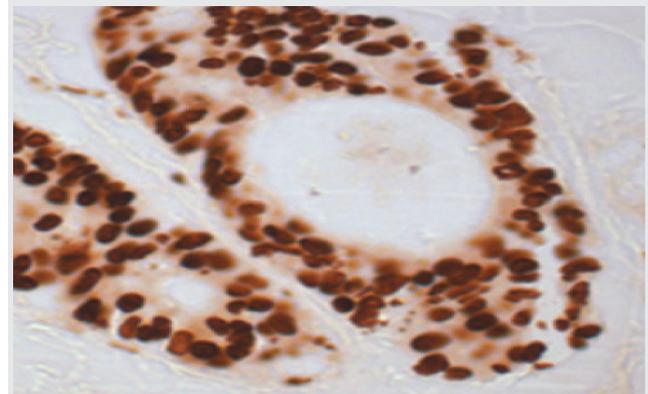
У пациентов с мукозитом 1-й степени колоректального отдела кишечника при количественном изучении состава кишечной микрофлоры определялось значительное снижение количества бифидо- и лактобактерий. В то же время имеет место увеличение числа неполноценных в ферментативном плане кишечных палочек и гемолизирующей микрофлоры, пролиферация кокковой микрофлоры, кандид, синегнойной палочки. Вирусологическое исследование выявило маркеры ЦМВ в кале у 26 (43,3%) больных с мукозитом 1-й степени. Предполагается, что персистенция ЦМВ в СОТК может поддерживать и усугублять морфологические изменения у больных с мукозитом. Реактивация вируса может быть связана с относительным или абсолютным иммунодефицитом [9]. У всех пациентов с катаральным проктосигмоидитом обнаруживался дисбиоз кишечника: у 13 (21,7%) 1-й степени; у 37 (61,7%) 2-й степени; у 10 (16,7%) 3-й степени (таблица 1).

Проведенное иммуногистохимическое исследование у пациентов с мукозитом 1-й степени свидетельствует о значительном угнетении пролиферативной активности колоноцитов, выраженной в снижении I_{KI-67} (рис. 1Б), существенном нарастании I_{AIT} и экспрессии молекулы TLR (рис. 2Б) (таблица 2).

У 25 (83,3%) пациентов первой группы пациентов, получающих терапию энтеролом и линексом через 4–6 недель, определялось купирование клинической симптоматики заболевания. У 5 (16,7%) больных определялась резидуальная клиническая симптоматика в виде метеоризма, абдоминального дискомфорта в нижних отделах живота, периодически возникающего кашицеобразного или жидкого стула. При динамическом эндоскопическом исследовании определялись гиперемия и отечность СОТК у 6 (20%) пациентов. У 24 (80%) происходила нормализация макроскопического состояния СОТК. Морфологическое исследование СОТК обнаруживало сохранение инфильтративных изменений в СОТК у 13 (43,3%) пациентов 1-й группы. Проведенный анализ состояния микробиоценоза СОТК констатировал достоверное снижение степени выраженности дисбиотических расстройств у пациентов 1-й группы. Однако состояние эубиоза достигалось лишь у 14 (46,7%) больных (таблица 1). У большинства пациентов 1-й группы в периоде после лечения катарального поражения колоректального отдела кишечника так же, как и до проведения терапии, отмечалось

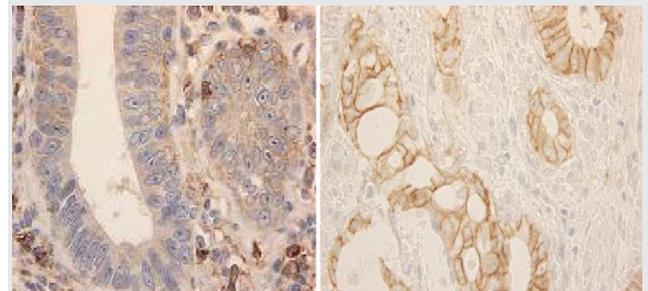


А

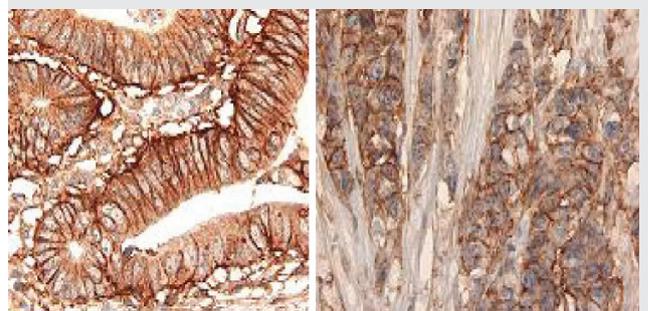


Б

РИС. 1. Экспрессия фактора пролиферации KI_{67} в слизистой оболочке толстого кишечника. А – контроль. Б – мукозит 1-й степени (катаральный колит). Увеличение $\times 200$.



А



Б

РИС. 2. Экспрессия TLR в толстом кишечнике. А – контроль, Б – мукозит 1-й степени (катаральный колит). Иммуногистохимический метод. Увеличение $\times 200$.

снижение содержания бифидобактерий. Чаще, чем в контрольной группе, выявлялись лактозонегативные штаммы кишечной палочки, сохранялось уменьшенное количество лактобактерий; содержание протей, грибов рода *Candida* и другой условно-патогенной микрофлоры было повышенным. Указанное обстоятельство может являться следствием проводимой цитостатической терапии, ухудшающей состояние общего и местного иммунитета и сохраняющей нарушение процессов клеточного гомеостаза СОТК.

У пациентов с мукозитом СОТК 1-й степени 1-й группы, получающих лечение энтеролом и линексом, определялись стойкие нарушения процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОТК. Величины $I_{\text{АПТ}}$ и $I_{\text{Ki-67}}$ достоверно не отличались от соответствующих показателей, предшествующих назначению терапии, а экспрессия молекулы TLR, характеризующей клеточную дифференциацию, достоверно снижалась, хотя и значимо превосходила уровень экспрессии TLR в группе практически здоровых лиц. Сохраняющиеся изменения клеточного обновления колоноцитов спустя 4 недели от начала лечения мукозита 1-й степени свидетельствуют о риске прогрессирования органических изменений СОТК с возможным развитием эрозивно-язвенных, атрофических, метапластических и диспластических изменений.

У всех пациентов 2-й группы, получающих лечение энтеролом, линексом и дибикором, через 4–6 недель происходило полное купирование клинической симптоматики. Признаков макроскопического поражения СОТК во 2-й группе пациентов, получающих терапию с дибикором, не определялось. Морфологические признаки воспалительного процесса диагностировались у 6 (20%) чел. Дисбиотические расстройства 1-й степени определялись у 8% (26,7%) пациентов. Таким образом, морфологические признаки поражения СОТК и дисбиотические расстройства в группе пациентов, получающих лечение с дибикором регистрировались достоверно реже по сравнению с 1-й группой пациентов, лечившихся без дибикора. У пациентов 2-й группы, получающих лечение с дибикором, так же, как и у пациентов 1-й группы, лечившихся без дибикора, определялись стойкие нарушения процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОТК. Величины $I_{\text{АПТ}}$ и $I_{\text{Ki-67}}$ достоверно не отличались от соответствующих показателей, предшествующих назначению терапии, а степень экспрессии молекулы TLR достоверно снижалась ниже таковой у пациентов, лечившихся без дибикора. При этом показатель N_{TLR} во 2-й группе пациентов достоверно превосходил таковой в группе практически здоровых лиц (таблица 2). Следует предположить, что применение дибикора в схеме лечения мукозита 1-й степени способствует восстановлению клеточной дифференцировки, тем самым профилируя прогрессирование органических изменений СОТК.

Механизм поражения СОТК у пациентов с гемобластозами, получающих ПХТ, связан с нарушением процессов клеточного гомеостаза. При этом констатируется снижение пролиферативной активности колоноцитов, ассоциированной с молекулой Ki-67, усиление их апоптозного потенциала и изменение клеточной дифференцировки, обусловленной экспрессией молекулы TLR. Длительное сохранение нарушений клеточного обновления колоноцитов ($I_{\text{Ki-67}}$, $I_{\text{АПТ}}$, N_{TLR}), наблюдающееся спустя 4–6 недель от нача-

ла лечения, свидетельствует о стойкости изменений процессов клеточного гомеостаза у пациентов с мукозитом 1-й степени, что может являться предиктором прогрессирования органических изменений СОТК. Схема лечения катарального мукозита с дибикором показала в значительной степени большую клиническую эффективность по сравнению с таковой без дибикора. При этом степень восстановления кишечного микробиоциноза и процессов, характеризующих клеточное обновление колоноцитов (N_{TLR}) в группе пациентов, принимающих лечение с дибикором, была достоверно выше в сравнении с больными, в схему терапии которых дибикор не включался. Последнее может быть объяснено цитопротективным, противовоспалительным и пребиотическим эффектами дибикора.

Выводы

1. В основе возникновения катарального поражения СОТК у пациентов, получающих ПХТ, лежит нарастание апоптозной активности колоноцитов на фоне снижения пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОТК, связанного с экспрессией молекулы Ki-67.

2. Длительное сохранение нарушений клеточного обновления колоноцитов ($I_{\text{Ki-67}}$, $I_{\text{АПТ}}$, N_{TLR}) высокой экспрессии TLR, наблюдающееся спустя 4–6 недель от начала лечения, свидетельствует о стойкости изменений процессов клеточного гомеостаза у пациентов с мукозитом 1-й степени.

3. Назначение дибикора (таурин) в схеме лечения катарального поражения СОТК, связанного с применением ПХТ в течение 4 недель, сопровождается более высокой степенью восстановления нарушенного кишечного микробиоциноза и параметров клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОТК. Под воздействием дибикора у пациентов с катаральным мукозитом наиболее значимо восстанавливается дифференцировка колоноцитов, связанная с экспрессией молекулы TLR.



ЛИТЕРАТУРА

- Булиева Н.Б. Эпидемиология оппортунистических инфекций при гемобластозах. Мед. альманах. 2011. № 5 (18), сентябрь. С. 132-137.
- Gruson D., Hilbert G., Boiron J.M. et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplants recipients. *Europ. Resp. J.* 2009. Vol. 13. P. 883-887.
- Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет. Практическая онкология. 2007. Т. 8. № 4. С. 211-218.
- Полевиченко Е.В. Алиментарные мукозиты онкологических больных: новые пути нутритивной поддержки. Лечащий врач. 2009. № 8. С. 81-83.
- Barasch A., Peterson D.E. Risk factors for ulcerative mucositis in cancer patients: Unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003. Vol. 39 (2). P. 91-100.
- Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D. et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer Supplement.* 2004. Vol. 100 (9). P. 1995-2025.
- Tarro G., Perna A., Esposito C. et al. Early Diagnosis of Lung Cancer by Detection of Tumor Liberated Protein. *Journal of cellular physiology.* 2005. Vol. 203. P. 1-5.
- Шестопалова Е.Л. Клиническая эффективность таурина в комплексном лечении хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*: автореф. дисс. канд. мед. наук. Волгоград. 2008. 20 с.
- Осадчук А.М., Детьченко В.П., Милова-Филиппова Л.А., Кветной И.М. Влияние антигеликобактерной терапии с дибикором на показатели клеточного гомеостаза (Ki-67, Bcl-2 и апоптоз) эпителиоцитов желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008. № 3. С. 55-61.
- Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. М. 2000. 632 с.