

НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ПИЩЕВОДЕ БАРРЕТТА

И.В. Козлова, Т.Е. Липатова, Шуман Мохамад Али Трад
Саратовский государственный медицинский университет

Цель исследования – изучение особенностей клеточного звена иммунитета и содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта. Обследованы 70 пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и 42 пациента с пищеводом Барретта. Применены клинические, эндоскопические, морфологические, иммунологические методы исследования. Выявлены различия в показателях клеточного звена иммунитета и содержания в сыворотке крови интерлейкина-4, интерлейкина-8, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в динамике лечения и у пациентов с пищеводом Барретта.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, иммунный статус, цитокины.

THE CHANGES OF IMMUNE HOMEOSTASIS AT PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND BARRETT'S ESOPHAGUS

I.V. Kozlova, T.E. Lipatova, Shuman Mohamad Ali Trad

Abstract. The purpose of the research was the study of cellular immune status and serum cytokines at patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and Barrett's esophagus. We have studied 70 patients with erosive GERD and 42 patients with Barrett's esophagus. 30 patients with chronic gastritis and 25 healthy subjects comprised the groups of control. Endoscopy, morphological, immunological methods of research have been used. Distinctions in parameters of cellular immune status and serum level of interleukin-4, interleukin-8, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha at patients with GERD in dynamics of treatment and patients with Barrett's esophagus were determined.

Key words: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, cellular immune status, cytokines.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы – остается актуальной проблемой внутренней медицины [2, 9]. Особую значимость ГЭРБ приобрела в последние годы, когда пристальное внимание клиницистов обращено на пищевод Барретта (ПБ) – осложнение ГЭРБ, которое рассматривают в настоящее время как предраковое состояние в связи с высоким риском развития аденокарциномы пищевода [5, 8].

По современным представлениям, формирование ГЭРБ определяется действием многих факторов, в том числе и нарушением моторики пищевода и желудка. Однако, несмотря на мультифакторную природу, ГЭРБ в большей мере является кислотозависимым заболеванием [2, 9]. Механизмы развития специализированной кишечной метаплазии пищеводного эпителия в настоящее время остаются недостаточно ясными, однако все исследователи признают бесспорную связь ГЭРБ и ПБ [5, 13]. Метаплазия эпителия пищевода становится следствием повреждения эпителиоцитов агрессивным рефлюктом, содержащим соляную кислоту, пепсин или желчные кислоты. Процессы репарации пищеводного эпи-

телиа в условиях низкого pH сопровождаются нарушением дифференцировки стволовых клеток, что ведет к появлению метаплазированного цилиндрического эпителия, более устойчивого к воздействию кислоты [11].

Диагностика ПБ, несмотря на ставшие классическими алгоритмы обследования, остается трудной решаемой проблемой. Пищевод Барретта требует клинико-морфологической верификации [13]. В последние годы интенсивно идут поиски маркеров риска кишечной метаплазии эпителия пищевода и дисплазии в эпителии Барретта.

Общепризнано, что течение и прогноз хронических воспалительных процессов и предраковых заболеваний пищеварительного тракта в значительной степени определяется состоянием иммунного статуса организма [3, 4]. Внимание исследователей в последние годы привлекает изучение системы цитокинов при заболеваниях органов пищеварения. Цитокины регулируют иммунорезponses и действуют на все звенья иммунной системы, выступая как основные медиаторы иммунного ответа. С их помощью осуществляются иммунные реакции, направленные на элиминацию инфекционного агента, поврежденных структур и восстановление постоянства внутренней

среды [4, 7]. Цитокины контролируют рост, дифференцировку и функциональную активность клеток различной тканевой принадлежности [1, 7].

До настоящего времени многие аспекты патогенеза ГЭРБ и ПБ остаются окончательно неясными, ранняя диагностика, прогнозирование течения ПБ остаются сложными задачами для клиницистов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности клеточного звена иммунитета и содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы материалы, полученные при обследовании 70 больных эрозивной формой ГЭРБ степени А-D по Лос-Анджелесской классификации (1994) и 42 пациентов с пищеводом Барретта. Группу сравнения составили 30 больных хроническим диффузным гастритом (ХГ), контрольную группу – 25 практически здоровых лиц. Средний возраст пациентов с ГЭРБ составил $37,25 \pm 0,60$ лет, мужчин было 44 (62,9 %); в группе пациентов с ПБ средний возраст – $64,45 \pm 0,23$ лет, среди них также преобладали мужчины – 29 (69,0 %). Длительность заболевания, установленная анамнестически, у всех пациентов с ГЭРБ и ПБ превышала 5 лет, что служило основным критерием включения в исследование.

При постановке диагноза использовали классические клинические, эндоскопические, рентгенологические и морфологические методы исследования [2, 5]. После заживления дефектов слизистой оболочки пищевода с целью диагностики ПБ выполняли хромоэндоскопию с 0,5 %-м раствором метиленового синего с последующей биопсией участков с повышенной абсорбцией красителя [5].

Материал для гистологического исследования забирали прицельно при ЭГДС из слизистой оболочки дистального отдела пищевода на 3 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка, и из антрального отдела желудка. Для диагностики ПБ взятие биопсийного материала осуществляли по 4-квadrантому методу, начиная в гастроэзофагеальном соединении и проксимально каждые 1–2 см к проксимальному краю слизистой Барретта, а также из любого подозрительного участка. Пищевод Барретта верифицировали при обнаружении в биоптатах пищевода кишечной метаплазии неполного типа [5, 13].

Для обзорного гистологического изучения применяли окраску гематоксилином и эозином.

Helicobacter pylori (*H.pylori*)-статус определяли гистобактериоскопически и методом непрямой иммунофлюоресценции в реакции с моноклональными антителами "ДАКО" (Дания) по стандартной методике.

Иммунологические тесты включали фенотипирование лимфоцитов непрямой иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител по СД-рецепторам, производства "Sor bent Ltd." института Иммунологии МЗ и СР России и "Медбиосервис" на люминесцентном микроскопе "Люминал Р-8". Определение содержания цитокинов: фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерферона- γ (ИФН- γ) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов "BioSource Int." (Бельгия) согласно прилагаемой инструкции на иммуноферментном анализаторе "Multiscan" (Финляндия). Расчет количества цитокинов производили путем построения калибровочной кривой, количество выражали в пг/мл.

Больные эрозивной формой ГЭРБ обследованы в динамике – до начала терапии и после заживления эрозивных дефектов пищевода (через 8 недель от начала терапии). Пациенты с ПБ обследованы однократно после заживления эрозивных изменений пищевода при наличии таковых. Медикаментозная терапия пациентов основывалась на общепринятой схеме, включающей ингибиторы протонной помпы (омепразол, 40 мг/сут. 6–8 недель), прокинетики и невсасывающиеся антациды. Верификация геликобактерной инфекции в желудке служила основанием для проведения эрадикационной терапии. Ее проводили в соответствии с Маастрихтским консенсусом 2000 г. (омепразол 20 мг 2 раза в день и два антибактериальных препарата: кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании эндоскопического исследования рефлюкс-эзофагит степени А выявлен у 30 (42,9 %), В – у 26 (37,1 %), С – у 10 (14,3 %), D – у 4 (5,7 %) пациентов с эрозивной формой ГЭРБ.

Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода при эрозивной форме ГЭРБ характеризовалась отеком базального слоя эпителия, нейтрофильной инфильтрацией, пролиферацией клеток базального слоя, акантозом и элонгацией сосочков, дистрофическими изменениями преимущественно среднего и базального слоев эпителия с появлением баллонных клеток. Нарушение слоистости эпителиального пласта, выраженная десквамация поверхностных слоев

эпителия приводили к его истончению с развитием эрозий.

Среди пациентов с ПБ у 17 (40,5 %) ПБ был установлен при первичном эндоскопическом и гистологическом обследовании. У 25 пациентов (59,2 %) первоначально был диагностирован рефлюкс-эзофагит степени С–D. Этим пациентам после заживления эрозий выполняли хромоэндоскопию, что позволило выявить участки метаплазированного эпителия с последующей гистологической верификацией. На основании эндоскопического и морфологического исследований короткий сегмент ПБ выявлен у 32 (76,2 %) пациентов, длинный сегмент ПБ – у 10 (23,8 %) больных. У 6 пациентов с длинным сегментом ПБ обнаружена дисплазия низкой степени, причем у 3 из них – в нескольких биоптатах, что трактовалось нами как мультифокальная дисплазия. Среди 32 пациентов с коротким сегментом ПБ дисплазия низкой степени зарегистрирована у трех пациентов.

Хронический диффузный гастрит был выявлен нами у всех пациентов с ГЭРБ и ПБ, при этом рефлюкс-эзофагит в 68,6 %, а ПБ – в 61,9 % случаев сочетались с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастритом. Статистически значимых корреляций между степенью обсемененности *H.pylori* антрального отдела желудка и тяжестью рефлюкс-эзофагита не обнаружено. В группе сравнения больных ХГ *H.pylori* обнаружен в антральном отделе желудка у 83,3 % пациентов.

При анализе показателей иммунного статуса установлено, что ХГ сопровождается снижением абсолютных и относительных показателей общей популяции лимфоцитов (CD_3) (табл. 1). Наряду с этим, отмечено достоверное уменьшение как относительного, так и абсолютного содержания субпопуляции хелперов (CD_4) при возрастании относительных показателей супрессоров (CD_8), что особенно наглядно по изменению иммунорегуляторного индекса CD_4/CD_8 .

На фоне достоверного изменения субпопуляции Т-лимфоцитов при ХГ В-фракция лимфоцитов не претерпевала изменений. Увеличение относительного числа естественных киллеров (ЕК) (CD_{16}) у больных ХГ можно считать вполне обоснованным, так как для ЕК характерен транзитный синтез цитокина ИФН- γ , контролирующего инфекционный процесс, в том числе и обусловленный *H.pylori* [6].

Развитие эрозивного рефлюкс-эзофагита сопровождается снижением относительных показателей общей популяции Т-лимфоцитов (CD_3) по сравнению с больными ХГ. Очевидно, уменьшение общей популяции Т-клеток (CD_3) связано как с лимфоцитарной инфильтрацией очага поражения, так и с инфицированием гастродуоденальной зоны *H.pylori*. Также при эрозивной форме ГЭРБ отмечался дисбаланс субпопуляций Т-клеток с возрастанием абсолютного и относительного количества супрессоров (CD_8), тогда как

показатели хелперной части лимфоцитов (CD_4) соответствовали таковым при ХГ. Отмечалось достоверное снижение иммунорегуляторного индекса CD_4/CD_8 по сравнению со здоровыми и больными ХГ. Абсолютное и относительное число В-лимфоцитов при эрозивной форме ГЭРБ не изменялось и находилось в пределах значений у практически здоровых лиц.

У больных эрозивной формой ГЭРБ после проведенной терапии возросло как количество общей популяции Т-клеток (CD_3), так и ее хелперной составляющей (CD_4), уменьшилось количество субпопуляции Т-супрессоров (CD_8) с одновременным улучшением показателей иммунорегуляторного индекса CD_4/CD_8 , что подтверждает позитивный корригирующий эффект лечения на состояние иммунитета. По-видимому, такой позитивный сдвиг в состоянии Т-иммунного функционирования, а также адекватная реакция и субпопуляции ЕК (CD_{16}), проявившаяся в ее активации на высоте обострения и снизившаяся в процессе лечения, внесли свой вклад в успешное лечение больных эрозивным рефлюкс-эзофагитом.

При ПБ выявлены значительные нарушения численности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов: снижение относительного и абсолютного количества общей популяции лимфоцитов (CD_3), Т-хелперов (CD_4) и нарастание относительного числа Т-супрессоров по сравнению со значениями у больных ХГ и ГЭРБ, что свидетельствовало об имеющей место иммуносупрессии. На это указывало и достоверное снижение иммунорегуляторного индекса CD_4/CD_8 до 1,38, что служит одним из критериев развития вторичного иммунодефицитного состояния. В полном соответствии с выявленными различиями реактивности пациентов с ГЭРБ и ПБ находились результаты определения у них субпопуляции ЕК, когда абсолютное и относительное содержание ЕК при ПБ было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Отмеченный факт также свидетельствует об анергии и дисбалансе в системе агрессия – защита у пациентов с ПБ.

Результаты исследования содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ГЭРБ и ПБ представлены в табл. 2.

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных ХГ достоверно превышал показатели у практически здоровых лиц. Следует отметить, что при ХГ повышение содержания в крови провоспалительных цитокинов – ФНО- α , ИЛ-8 и ИФН- γ (в 3,8–3,2–3,0 раза соответственно) было более значительным, чем увеличение уровня противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10 (в 2 раза). Подобные изменения иммунного статуса, характеризующиеся сдвигами в системе Т-клеточного иммунитета, и, прежде всего, активацией Т-хелперов 1 типа с повышением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, при ХГ описаны и другими исследователями

ми, и характеризуют ответ организма на инфекцию *H.pylori* [6].

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта

Показатель	Группы обследованных					
	Практически здоровые лица, n = 25	Больные хроническим гастритом, n = 30	Больные эрозивной формой ГЭРБ, n = 70		Пациенты с пищеводом Барретта, n = 42	
			до лечения	после лечения		
Лейкоциты x 10 ⁹ /л	6,30±0,19	6,38±0,17	6,75±0,15	6,27±0,12	6,24±0,13	
Лимфоциты	%	28,10±0,54	24,17±0,48*	24,57±0,32*	27,93±0,65	23,07±0,25**#
	кл/мкл	1769,43±71,18	1550,85±52,21*	1680,71±43,27	1744,75±48,26	1442,12±33,08**#
CD ₃ (Т)	%	60,28±0,91	56,85±0,66*	54,49±0,58**	57,81±0,64*	50,21±0,76**#
	кл/мкл	1065,92±44,43	886,78±31,12*	914,95 ±25,32*	1018,60±28,15	744,15±27,05**#
CD ₄ (Х)	%	44,31±0,97	40,58 ±0,82*	40,18±1,00*	44,15±1,05	38,36±0,45**#
	кл/мкл	781,10±32,12	619,90±21,20*	668,13±20,00*	775,82±25,20	558,47±19,45**#
CD ₈ (С)	%	22,85±0,80	25,37±0,48*	26,76±0,32**	23,76±0,58	28,40±0,54**#
	кл/мкл	406,18±15,96	393,92±17,56	451,90±14,68**	413,70±15,75	410,90±13,36
CD ₄ /CD ₈		1,94±0,08	1,66±0,05*	1,52±0,04**	1,90±0,06	1,38±0,04**#
CD ₂₂ (В)	%	10,82±0,50	11,33±0,42	10,43±0,35	10,70±0,45	11,13±0,37
	кл/мкл	190,34±10,51	171,93±9,16	173,31±7,50	183,00±8,76	161,43±8,63
CD ₁₆ (ЕК)	%	20,45±0,34	22,87±0,32*	24,42±0,26**	20,84±0,48	18,43±0,40**#
	кл/мкл	363,58±18,08	355,83±12,90	413,74±11,64**	360,44±11,37	288,10±12,28**#

* – показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц; ** – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц и пациентов с хроническим гастритом; # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе больных эрозивной формой ГЭРБ до лечения (p < 0,05).

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта

Показатель, пг/мл	Группы обследованных				
	Практически здоровые лица, n = 25	Больные хроническим гастритом, n = 30	Больные эрозивной формой ГЭРБ, n = 70		Пациенты с пищеводом Барретта, n = 42
			до лечения	после лечения	
ФНО-α	21,27±0,83	80,12±2,33*	167,56±5,33**	23,55±3,87	70,67±5,10**#
ИЛ-8	24,58±0,95	77,82±3,27*	180,16±6,46**	28,40±2,75	30,23±2,94# p ₁ >0,05, p ₂ <0,05
ИНФγ	28,34±0,84	85,54±4,25*	172,35±6,12**	33,12±4,50	20,51±2,37**#
ИЛ-4	25,14±0,67	48,55±3,18*	62,40±4,15**	27,15±4,26	166,40±7,15**#
ИЛ-10	19,22±0,70	37,82±2,56*	55,10±5,80**	21,80±3,43	92,73±5,28**#

* – показатели имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе практически здоровых лиц (p₁); ** – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц и пациентов с хроническим гастритом (p₂); # – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе больных эрозивной формой ГЭРБ до лечения; ## – показатели имеют достоверные различия со значениями у больных эрозивной формой ГЭРБ после лечения (p < 0,05).

При ГЭРБ уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-8, ФНО-α и ИНФ-γ) достоверно превышали значения в группе пациентов с ХГ, повышаясь в 2,0–2,3 раза. При этом увеличение содержания в сыворотке крови изу-

чаемых цитокинов коррелировало с тяжестью эзофагита по Лос-Анджелесской классификации (r_{ИЛ-8} = 0,73; r_{ФНО-α} = 0,68), а нарастание уровня ИЛ-8 – с выраженностью нейтрофильной инфильтрации и пролиферацией клеток базального

слоя эпителия пищевода ($r = 0,78$ и $r = 0,57$ соответственно).

Повышение содержания в сыворотке крови ИЛ-4 и ИЛ-10 было менее значимым (в 1,3–1,5 раза).

После репарации эрозий пищевода в результате проведенной терапии отмечено восстановление цитокинового баланса в сыворотке крови: содержание ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-4 и ИЛ-10 достоверно снижалось, достигая значений в группе практически здоровых лиц. Уменьшение уровня изучаемых цитокинов по сравнению с показателями при ХГ, очевидно, связано и с успешной эрадикационной терапией, когда элиминация *H. pylori* из антрального отдела желудка была достигнута у 79,2 % пациентов.

У пациентов с ПБ отмечен выраженный цитокиновый дисбаланс в сыворотке крови: уровень ИЛ-8 соответствовал контрольным значениям, содержание ФНО- α было повышено в 3, а ИЛ-10 – в 4 раза по сравнению с показателями в группе больных ГЭРБ без метаплазии пищевода после лечения. Наиболее значительные изменения отмечены со стороны ИЛ-4, содержание которого нарастало по сравнению со значениями у пациентов с ГЭРБ без метаплазии эпителия пищевода после лечения в 6 раз. Это свидетельствует о преимущественно T_2 -хелперном ответе при ПБ, выявленном и другими исследователями [10]. Отмечена тенденция к снижению ИФН- γ при ПБ по сравнению с больными ГЭРБ без метаплазии эпителия пищевода после лечения и практически здоровыми лицами, что, несомненно, является важным в формировании метаплазии эпителия пищевода, учитывая антипролиферативный эффект ИФН- γ [1]. Установлена корреляция содержания в крови ИЛ-10, ИЛ-4 и ИФН- γ с наличием дисплазии эпителия Барретта ($r_{\text{ИЛ-10}} = 0,58$; $r_{\text{ИЛ-4}} = 0,63$; $r_{\text{ИФН-}\gamma} = -0,77$). Повышение содержания фактора некроза опухолей можно расценить как компенсаторное, направленное на индукцию апоптоза измененных клеток [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие ПБ является результатом не только локальных повреждений плоского эпителия пищевода на фоне дисбаланса факторов "агрессии" и "защиты", но и следствием "срыва" адаптации, нарушения защитных и компенсаторных функций организма, а именно дисбаланса в иммунной системе.

Детальное изучение состояния иммунной системы у больных ГЭРБ выявило нарушения в клеточном звене иммунитета, повышение содержания в сыворотке крови преимущественно провоспалительных цитокинов: интерлейкина-8, фактора некроза опухолей- α , и интерферона- γ .

Указанные изменения восстанавливаются после проведенной антисекреторной и эрадикационной терапии без специальной коррекции.

Развитие ПБ ассоциировано со значительным угнетением системы клеточного иммунитета и дисбалансом содержания цитокинов в сыворотке крови, который характеризуется T_2 -хелперным ответом с повышением содержания интерлейкина-4, интерлейкина-10, в меньшей степени – нарастанием фактора некроза опухолей- α и снижением уровня интерферона- γ .

Полученные результаты позволяют отнести повышение в сыворотке крови уровня интерлейкина-4, интерлейкина-10, фактора некроза опухолей- α с падением содержания интерферона- γ к факторам риска формирования кишечной метаплазии эпителия пищевода, а также дисплазии в эпителии Барретта и рекомендовать исследование данных цитокинов в сыворотке крови в оценке течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. // Клиническая онкогематология. – М., 2001. – С. 77–85.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. // Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 6–32.
3. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. – М.: Медицина, 1996. – 256 с.
4. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9–16.
5. Старостин Б.Д. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – №3. – С. 84–91.
6. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 3. – С. 37–45.
7. Cohen M.C., Cohen S. // Amer. J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol.105. – P. 589–598.
8. Falk G.W. // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 109–118.
9. Fass R. // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, № 3 (Suppl.). – P. 2–7.
10. Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M., et al. // Gut. – 2002. – Vol. 50, № 4. – P. 451–459.
11. Guillem P.G. // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50, № 3. – P. 415–424.
12. Mocellin S., Rossi C.R., Pilati P., et al. // Cytokine Growth Factor Rev. – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 35–53.
13. Sharma P., McQuaid K., Dent J., et al. http://www2.gastrojournal.org/scripts/om.dll/serve?action=searchDB&searchDBfor=art&artType=fullfree&id=as0016508504006158&special=hilite&query=%5Ball_fields%5D%28barrett%2C%29%5Ball_fields%5D%28aspirin%2C%29-fn1 // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, № 1. – P. 310–330.