

УДК 616.345-008.6-06:616-34-009

Патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника с позиций нарушения диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов

А.М. Осадчук¹, М.А. Осадчук¹, А.В. Балашов¹, И.М. Кветной²¹Военно-медицинский институт, Самара,²Институт геронтологии и биорегуляции Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург)

Clinical variants of irritable bowel syndrome from the position of disorders of diffuse endocrine system and colonocyte regeneration

A.M. Osadchuk, M.A. Osadchuk, A.V. Balashov, I.M. Kvetnoy

Цель исследования. В статье рассмотрены патогенетические аспекты клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника.

Материал и методы. Обследовано 60 больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК), разделенных на две равные группы. У пациентов первой группы диагностирован синдром раздраженного кишечника с преимущественными запорами (СРКз), во второй группе – с преобладанием диареи (СРКд). Группу сравнения составили 12 практически здоровых лиц. Больные обследовались в динамике, в период обострения и в фазе ремиссии по единой программе, включавшей клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические методы.

Результаты. Установлено, что развитие СРКз связано с гиперплазией и гиперфункцией серотонинпродуцирующих клеток на фоне снижения количества и функциональной активности клеток, синтезирующих вазоинтестинальный пептид (ВИП), уменьшения числа тучных клеток. При этом происходит достоверное увеличение пролиферативной активности колоноцитов, выраженной через число эпителиоцитов, иммунопозитивных к циклину D₁, и компенсаторное возрастание апоптозной активности. У больных с СРКд отмечаются увеличение численности и функциональной активности общей популяции апудоцитов, серотонин-, мелатонин-,

Aim of investigation. To study pathogenic aspects of irritable bowel syndrome clinical types.

Methods. Sixty patients with irritable bowel syndrome (IBS), divided in two peer groups, were investigated. Patients of the first group had irritable bowel syndrome with predominance of constipation (IBSc), patients of the second group - with predominance of diarrhea (IBSd). The control group included virtually healthy 12 persons. Patients were inspected dynamically, in relapse period and in the phase of remission according to standardized program that included clinical, endoscopic, morphological and immunohistochemical tests.

Results. It was found, that IBSc development is related to hyperplasia and hyperfunction of serotonin-producing cells on a background of decreased amount and functional activity of vasoactive intestinal peptide (VIP) synthesizing cells and decreased number of mast cells. Thus there is a statistically significant increase of proliferative activity of colonocytes, revealed by the number of epithelial cells, immune positive to cyclin D₁, and compensatory increase of apoptotic activity. For patients with IBSd increase of number and function activity of total population of APUD-cells, serotonin, melatonin, VIP-producing and mast cells, decrease of amount of cyclin D₁-positive colonocytes, proliferating cell nuclear antigen, and increase of apoptotic activity of epithelial cells of large intestinal mucosa (LIM) were

ВИП-продуцирующих и тучных клеток, снижение количества колоноцитов, иммунопозитивных к циклину D₁, пролиферирующему клеточному ядерному антигену, а также увеличение апоптозной активности эпителиоцитов слизистой оболочки толстой кишки (СОТК). Более значимые изменения диффузной эндокринной системы у пациентов с СРК обуславливают прогрессирование изменений клеточного обновления колоноцитов с частым возникновением атрофии СОТК, служащей фоном для канцерогенеза.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, циклин D₁, пролиферирующий клеточный ядерный антиген, апоптоз, диффузная эндокринная система.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний. Им страдает от 10 до 20% взрослого населения [24]. В структуре гастроэнтерологической патологии на него приходится до 40–70% всех обращений за медицинской помощью [5]. Несмотря на значительное количество работ, посвященных этиологии и патогенезу СРК, причины заболевания остаются неизвестными, а механизм развития патологического процесса до конца не изучен. Это обуславливает невозможность проведения этиологической терапии и недостаточную эффективность патогенетического лечения СРК.

Важным аспектом развития медицинской науки явилось признание того факта, что различия между «функциональными» и «органическими» изменениями стали чрезвычайно размытыми, что создает дополнительные трудности в постановке диагноза СРК [16]. Ярким примером этого служит проведение дифференциальной диагностики СРК и легких форм неспецифического язвенного колита, особенно в тех случаях, когда при эндоскопическом и морфологическом исследованиях у пациентов с СРК определяются признаки воспаления *слизистой оболочки толстой кишки* (СОТК), а у больных с язвенным колитом отсутствуют эрозии и язвы. Не совсем понятен процесс появления атрофических, дистрофических и воспалительных изменений в СОТК при СРК [2, 11, 12, 14, 19].

Нуждается в дальнейшем изучении патогенез формирования различных клинических вариантов рассматриваемого заболевания. Доказано, что возникновение кишечной и внекишечной симптоматики при СРК связано с нарушением функциональной морфологии *диффузной эндокринной системы* (ДЭС) [1, 4, 7]. Процессы клеточного обновления, в том числе эпителиоцитов СОТК, регулируются ДЭС [8, 10, 18, 19], поэтому нару-

noted. More considerable changes of diffuse endocrine system in IBSd patients cause progression of colocyte regeneration changes with rapid development of LIM atrophy, serving as a background for carcinogenesis.

Keywords: irritable bowel syndrome, cyclin D₁, proliferating cell nuclear antigen, apoptosis, diffuse endocrine system.

шение ее функциональной морфологии может создать предпосылки для атрофических и воспалительных изменений СО кишки при СРК [9].

Характер влияния ДЭС на клеточный гомеостаз колоноцитов при СРК продолжает изучаться. Решение данной проблемы тем более важно, что основные процессы повреждения кишечника и канцерогенеза связаны с расстройством регенерации и незавершенным апоптозом [2, 3]. В настоящее время особую роль в регуляции клеточного гомеостаза СОТК отводят пролиферирующему клеточному ядерному антигену (*proliferating cell nuclear antigen* – PCNA), циклину D₁ и апоптозу [2, 8, 13, 19, 22]. Их изучение и обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – выявить новые патогенетические механизмы возникновения различных клинических вариантов СРК, основываясь на показателях клеточного обновления эпителиоцитов кишечника и функционирования диффузной нейроэндокринной системы.

Материал и методы исследования

Обследовано 60 больных с СРК, разделенных на две группы по 30 человек в каждой. В первую группу вошли пациенты, у которых диагностирован СРК с преимущественными запорами (СРКз), во вторую – с преобладанием диареи (СРКд). Средний возраст обследованных соответственно 19,7±0,3 и 20,2±0,5 года. Верификация СРК основывалась на Римских критериях III (2006). Группу сравнения составили 12 практически здоровых лиц в возрасте 20,3±0,4 года. Больные и здоровые обследовались по единой программе, включающей клинико-эндоскопические, морфологические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические методы. Больные с СРК были обследованы также в период ремиссии заболевания, спустя 2 мес после проведенного лечения.

В процессе терапии применялись препараты, нормализующие моторику кишечника (дюспаталин), лекарственные средства, обладающие сорбционным и пребиотическим свойствами (дюфалак), — все в стандартных дозах.

Морфологический материал брали из средней трети сигмовидной ободочной кишки. Для выявления апоптозных ядер его импрегнировали по Мозеру (1995). Гибель клеток в форме апоптоза определяли по *индексу апоптоза* ($I_{\text{АПТ}}$) по формуле: $I_{\text{АПТ}} (\%) = N (\text{число апоптозных ядер, окрашенных по методу Мозера}) / N (\text{общее число ядер}) \times 100$. С целью верификации PCNA использовали моноклональные антитела (клон PC10, Sigma, St. Louis, USA, титр 1:1000). Циклин D₁ определяли с помощью моноклональных антител (Novocastra, UK, титр 1:500).

Пролиферативную активность клеток определяли по индексам пролиферирующего клеточного ядерного антигена — I_{PCNA} и циклина D₁ — $I_{\text{CYCL-D}_1}$ по приводимой ниже формуле: I_{PCNA} (или $I_{\text{CYCL-D}_1}$ соответственно), $\% = N (\text{количество ядер, иммунопозитивных к PCNA или циклину D}_1) / N (\text{общее количество ядер}) \times 100$, где N — количество ядер на 1 мм² площади среза. Подсчет индексов осуществляли в 10 полях зрения по трем срезам исследуемого биопсийного материала. Тестовая площадь для определения индексов включала не менее 2000 клеточных ядер.

Иммуногистохимический метод использовали для верификации установленных типов эндокринных клеток — апудоцитов. В качестве первичных антител применяли коммерческие антитела к хромогранину А (Dako, 1:50), серотонину (Dianova, 1:100), мелатонину (CID Res. Inc., 1:200).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов с СРК проводимое лечение способствовало наступлению ремиссии. У больных с СРКз она достигалась через $19,0 \pm 0,6$ дня, с СРКд — через $19,3 \pm 0,6$ дня. Таким образом, достоверной разницы во времени наступления ремиссии у обследуемых обеих групп не наблюдалось.

Воспалительные изменения СOTК констатированы у 23,3% больных, атрофические проявления — у 6,7%. У большинства пациентов с СРКд имелись признаки воспаления (83,3%) и атрофии (73,3%) слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки, у 77,7% больных с СРКз их не найдено. Во взятых биоптатах обнаружены колоноциты с формой от высокопризматических до уплощенных, границы между клетками не выражены, ядра их гиперхромны и пикнотичны. При атрофии выявлялись фиброзные изменения, снижение числа желез на единицу поверхности СOTК. Во всех биоптатах — отек и инфильтративные изменения низкой или умеренной степени

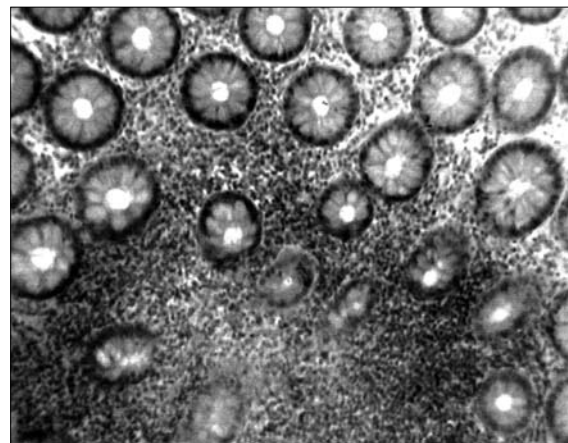


Рис. 1. Синдром раздраженного кишечника. Имеются лимфоидные фолликулы с активным центром размножения и распространенным воспалением. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

плотности. В инфильтратах верифицировались клетки хронического воспаления — лимфоциты, моноциты, плазмциты, макрофаги (рис. 1 и 2).

В период ремиссии у больных с СРК атрофия и признаки хронического воспаления в виде мононуклеарной инфильтрации СOTК наблюдались в том же проценте случаев, что и в фазе обострения. У всех пациентов с наличием воспалительного процесса в СOTК плотность инфильтративных изменений можно расценить как незначительную.

По результатам детального исследования раз-

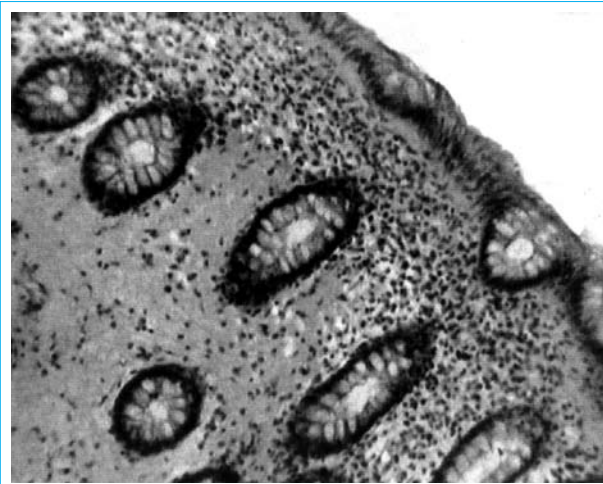


Рис. 2. Синдром раздраженного кишечника. Толщина слизистой оболочки уменьшена. Железы небольшие, встречаются редко. Имеются участки слизистой оболочки без желез. Отмечается разрастание межучасточной соединительной ткани, слизистая оболочка уплотнена. Инфильтрация слизистой оболочки представлена преимущественно мононуклеарными клетками с незначительным содержанием лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Таблица 1

Эндокринные и тучные клетки сигмовидной ободочной кишки
при различных клинических вариантах СРК в периоды обострения и ремиссии заболевания

Показатель ДЭС	Количество клеток на 1 мм ² СОТК ($M \pm m$)		
	Группа сравнения ($n=12$)	СРКз ($n=30$)	СРКд ($n=30$)
Общая популяция апудоцитов	14,03±0,17	14,33±0,22 14,21±0,15	22,78±0,42*** 18,00±0,41**
Популяция enteroхромаффинных клеток	2,91±0,09	7,79±0,16* 6,96±0,14**	9,92±0,24*** 8,15±0,15**
ЕС ₁ -клетки (серотонинпродуцирующие)	3,08±0,11	7,14±0,11* 6,35±0,10**	8,29±0,15*** 7,50±0,11**
ЕС ₂ -клетки (мелатонинпродуцирующие)	3,53±0,13	3,68±0,06 3,70±0,05	12,96±0,34*** 9,40±0,15**
D ₁ -клетки (ВИП-продуцирующие)	5,64±0,15	3,49±0,07* 4,56±0,08**	7,62±0,13*** 6,86±0,16
Тучные клетки	7,50±0,14	4,39±0,09* 5,46±0,09**	8,49±0,21*** 8,60±0,16**

Примечание. В виде дроби представлены показатели, исследованные в динамике: в числителе — в период обострения, в знаменателе — во время ремиссии.

* $p < 0,05$ — различия с показателем в группе сравнения, ** $p < 0,05$ — с показателем в период обострения, *** $p < 0,05$ — между показателями различных клинических вариантов СРК.

личных групп апудоцитов и тучных клеток у больных с СРКз достоверно увеличивалось общее количество enteroхромаффинных и ЕС₁-клеток, продуцирующих серотонин. Кроме того, значительно снижалось число D₁-клеток, ВИП-продуцирующих и тучных клеток. При этом общее количество апудоцитов не отличалось от нормальных значений (табл. 1).

У пациентов с СРКд наряду с возрастанием общего числа апудоцитов, enteroхромаффинных клеток и ЕС₁-клеток (серотонинпродуцирующих) достоверно увеличивались количество и функциональная активность ЕС₂-клеток, секретирующих мелатонин, ВИП-продуцирующих и тучных клеток.

При электронной микроскопии у больных с СРК отмечены гиперплазия клеточных включений enteroхромаффинных клеток, увеличение в них числа секреторных гранул в иммуногистохимической реакции с антителами к серотонину. В отдельных клетках констатируется увеличение профилей цистерн шероховатого и гладкого эндоплазматического ретикулума, а также признаки активации пластинчатого комплекса.

Таким образом, возникновение кишечной дисфункции можно объяснить исходя из описанных в литературе биологических эффектов нейромедиаторов, нарушение выработки которых при СРК изменяет кишечную моторику и секрецию, восприятие болевых импульсов, психический статус, обмен веществ, местный иммунитет, а также функцию других органов и систем [5, 13–15, 17, 21, 23].

При проведении морфометрического исследования эндокринных и тучных клеток в фазе ремиссии СРКз установлено, что общее количе-

ство enteroхромаффинных клеток и апудоцитов, продуцирующих серотонин, достоверно снижалось, хотя и оставалось на высоком уровне. При этом число тучных и D₁-клеток увеличивалось, но не достигало показателей группы сравнения. У больных с СРКд в период ремиссии общее количество апудоцитов, enteroхромаффинных клеток, ЕС-клеток, секретирующих серотонин и мелатонин, D₁- и тучных клеток несколько снижалось, но значительно превосходило норму (см. табл. 1).

У пациентов с СРКз достоверно повышался I_{АПТ} ($p < 0,05$). Величина I_{PCNA} ($p < 0,05$) не изменялась (рис. 3 и 4; табл. 2). ICYCL-D₁ был выше, чем в группе сравнения, что скорее всего объясняется включением компенсаторных процессов клеточного гомеостаза в СОТК (рис. 5 и 6) [5, 7]. Проведенные исследования позволили получить значимые различия показателей апоптоза и индексов пролиферативной активности (I_{PCNA}, ICYCL-D₁) в изученных группах больных. Так, у пациентов, страдающих СРКз, I_{АПТ} эпителиоцитов был достоверно ниже ($2,17 \pm 0,05\%$), а индексы пролиферативной активности — выше (I_{PCNA} — $60,76 \pm 0,70\%$, ICYCL-D₁ — $35,37 \pm 0,62\%$) в сравнении с аналогичными показателями у больных с СРКд (I_{АПТ} $3,51 \pm 0,07\%$, I_{PCNA} — $50,78 \pm 0,74\%$, ICYCL-D₁ — $19,91 \pm 0,32\%$). При наступлении ремиссии у пациентов с СРКз происходило достоверное снижение I_{АПТ} на фоне незначительного снижения ICYCL-D₁ и I_{PCNA}.

У больных с СРКд в период ремиссии снижался I_{АПТ} и увеличивалась пролиферативная активность колоноцитов, выраженная через I_{PCNA} и ICYCL-D₁. Тем не менее апоптозная активность оставалась в значительной мере повышена, а про-

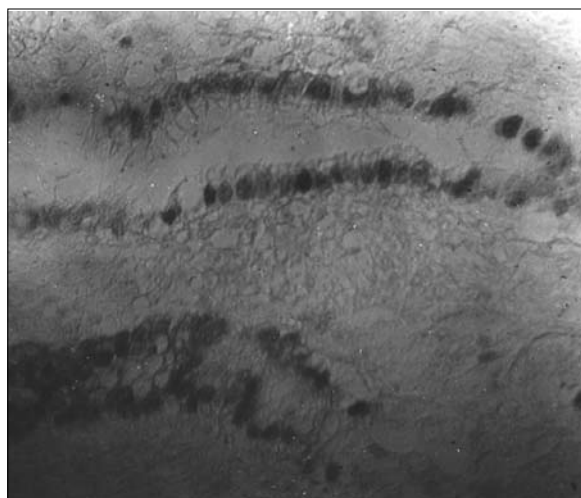


Рис. 3. Синдром раздраженного кишечника
Иммуногистохимическая реакция на PCNA.
Увеличение $\times 120$

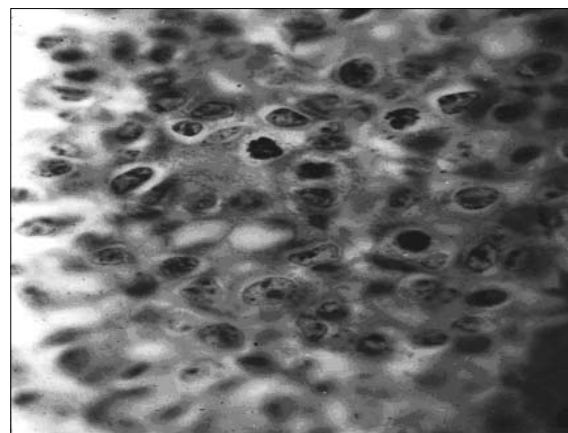


Рис. 4. Синдром раздраженного кишечника
Апоптотные тельца. Окраска по Мозеру.
Увеличение $\times 240$

лиферативная снижена. Функционально-морфологический анализ ЕС₂-клеток при СРК показал их значение в регуляции интенсивности апоптоза и пролиферативной активности колоноцитов сигмовидной ободочной кишки. Усиление процессов апоптоза и снижение показателей пролиферативной активности у пациентов с СРКд представляют важнейшее патогенетическое звено в формировании и прогрессировании данного заболевания. Однако этот процесс носит и компенсаторный характер, опосредованный через повышение концентрации и функциональной активности мелатонинсекретирующих клеток, так как продуцирующийся ими мелатонин является мощным цитопротектором и тормозит избыточную пролиферацию клеток [1, 6, 19].

Известно, что апоптозу подвергаются только дефектные клетки, а его усиление подчеркивает факт их избыточного образования. Следовательно, усиление апоптоза при СРК носит компенсатор-

ный характер, препятствуя развитию онкологического процесса. Снижение пролиферативного потенциала колоноцитов также направлено на предотвращение возникновения неоплазий. Вместе с тем высокий уровень апоптоза и относительно низкий уровень пролиферации неминуемо приводят к возникновению атрофии СОТК, что в конечном итоге служит причиной хронизации заболевания и фоном для возникновения диспластических изменений кишечного эпителия толстой кишки. В свою очередь, атрофия и дисплазия СОТК являются важным звеном онкогенеза.

Снижение уровня циклина D₁ и PCNA у больных с СРКд на фоне увеличения индекса апоптоза можно рассматривать как нарушение клеточного обновления эпителиоцитов кишечника, которое приводит к структурным изменениям его слизистой оболочки. Диспропорция между процессами пролиферации и апоптоза в сторону доминирования последнего служит основой формиро-

Таблица 2

Показатели пролиферативной активности и апоптоза эпителиоцитов СОТК ($M \pm m$) у здоровых и больных при различных клинических вариантах СРК в периоды обострения и ремиссии заболевания, %

Показатель клеточного обновления	Группа сравнения (практически здоровые) (n=24)	СРКз (n=30)	СРКд (n=30)
I _{PCNA}	62,18 $\pm$ 0,94	<u>60,76$\pm$0,70</u> 59,87 $\pm$ 0,63	<u>48,52$\pm$0,74</u> *** 50,78 $\pm$ 0,74**
I _{CYCL-D₁}	25,38 $\pm$ 0,73	<u>35,37$\pm$0,62</u> * 34,52 $\pm$ 0,55	<u>19,12$\pm$0,33</u> *** 19,91 $\pm$ 0,32**
I _{АПТ}	1,58 $\pm$ 0,07	<u>2,17$\pm$0,05</u> * 2,04 $\pm$ 0,05**	<u>3,91$\pm$0,09</u> *** 3,51 $\pm$ 0,07**

Примечание. В виде дроби представлены показатели, исследованные в динамике: в числителе — в период обострения, в знаменателе — во время ремиссии.

*p<0,05 — различия с показателем в группе сравнения, **p<0,05 — между показателями в период обострения и ремиссии, ***p<0,05 — между показателями различных клинических вариантов СРК.



Рис. 5. Синдром раздраженного кишечника. Иммуногистохимическая реакция на циклин D₁. Большое количество клеток, иммунопозитивных к циклину D₁. Увеличение ×120

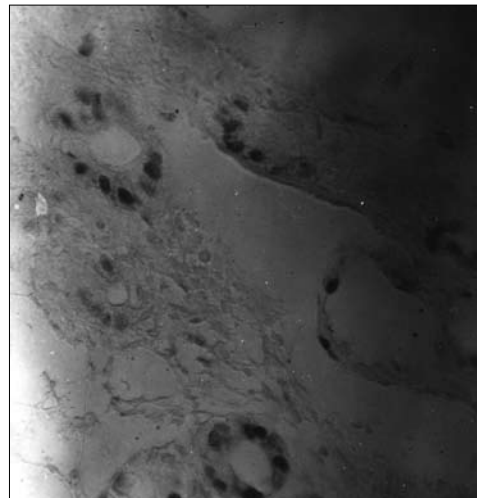


Рис. 6. Синдром раздраженного кишечника. Иммуногистохимическая реакция на циклин D₁. Снижение числа клеток, иммунопозитивных к циклину D₁. Увеличение ×120

вания органической патологии [22]. Указанное положение подтверждается тем, что нарушение процессов клеточного обновления сохраняется и в период ремиссии СРК (см. табл. 2).

Полученные нами результаты — важное дополнение к концепции патогенеза развития СРК. Так, даже при отсутствии каких-либо морфологических изменений слизистой оболочки сигмовидной ободочной кишки у пациентов с СРК₃ уже имеются изменения функциональной морфологии некоторых компонентов APUD-системы, сочетающиеся с начальными проявлениями нарушения процессов клеточного гомеостаза, которые носят компенсаторный характер. В связи с этим развитие структурных изменений СОТК у данной группы пациентов происходит редко.

У больных с СРК_д происходят более глубокие изменения функциональной морфологии APUD-системы, затрагивающие все ее составляющие, что сочетается со срывом физиологической регуляции процессов клеточного обновления и, как следствие, с более частым, чем у больных с СРК₃, возникновением и прогрессированием структурных изменений СОТК.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о важной роли диффузной эндокринной системы в регуляции клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОТК и формировании клинических форм СРК. При этом СРК_д характеризуется более выраженным нарушением функциональной морфологии компонентов ДЭС и соответственно более глубоким повреждением механизмов, регулирующих процессы клеточного гомеостаза колоноцитов.

Выводы

1. Возникновение СРК связано с изменением функциональной морфологии различных компонентов ДЭС и связанных с ним нарушением процессов клеточного обновления эпителиоцитов СОТК.

2. Разноплановое изменение функциональной морфологии ДЭС при СРК обеспечивает развитие различных клинических вариантов заболевания. Возникновение СРК₃ патогенетически связано с увеличением количества и функциональной активности общей популяции энтерохромаффинных клеток, серотонинпродуцирующих клеток на фоне сокращения числа и функциональной активности ВИП-продуцирующих и тучных клеток. Эти изменения коррелируют с возрастанием количества апоптотных ядер колоноцитов и ядер клеток, иммунопозитивных к циклину D₁, что отражает степень активности пролиферативных процессов. При этом достигается относительное равновесие процессов клеточного обновления, обуславливающее редкое развитие атрофических и воспалительных изменений СОТК.

3. У пациентов с СРК_д отмечаются увеличение численности всей популяции апудоцитов, рост общего количества и функциональной активности энтерохромаффинных клеток, серотонин-, мелатонин-, ВИП-продуцирующих и тучных клеток, что сопровождается резким снижением показателей пролиферативной активности (I_{PCNA} и I_{CYCL-D₁}) и нарастанием процессов апоптоза. Установленные изменения клеточного гомеостаза патогенетически связаны с частым возникновением воспаления и атрофии СОТК.

4. Изменение функциональной морфологии ДЭС и связанные с этим нарушения процессов

клеточного обновления колоноцитов сохраняются в период ремиссии СРК, что обеспечивает сохранность резидуальной клинической симптоматики

заболевания и создает условия для возникновения атрофии, воспаления и их прогрессирования.

Список литературы

1. Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. — М., 2000. — С. 183.
2. Белишклина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Арх. патол. — 2001. — № 1. — С. 51–60.
3. Ивашкин В.Т., Латина Т.Л., Бондаренко О.Ю. и др. Процессы пролиферации и апоптоза при патологии желудочно-кишечного тракта и печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 6. — С. 38–43.
4. Козлова И.В., Кветной И.М., Луцевич Т.С. Компоненты диффузной нейроэндокринной системы при различных клинических вариантах синдрома раздраженного кишечника // Материалы 9-й Рос. гастроэнтерол. недели, 20–23 октября 2003 г. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 5 (прил. 21). — С. 61.
5. Маев И.В., Черемушкин С.В., Лебедева Е.Г. Синдром раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 5. — С. 70–75.
6. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 2006. — Т. 84, № 1. — С. 5–11.
7. Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Клин. мед. — 1999. — Т. 77, № 8. — С. 4–7.
8. Осадчук А.М. Заболевания толстой кишки: клинико-инструментальные, морфологические и иммуноморфологические критерии возникновения и прогнозирования течения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Волгоград, 2005. — 38 с.
9. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Синдром раздраженного кишечника: клинико-морфологические типы // Клин. мед. — 2007. — Т. 85, № 3. — С. 46–50.
10. Райхлин Н. Т., Кветной И. М., Южаков В.В. и др. APUD-система: современное состояние проблемы // APUD-система: общепатологические проблемы и онкологические аспекты. — Обнинск, 1993. — С. 7–25.
11. Шархун О.О. Морфологические эквиваленты синдрома раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 3. — С. 42–44.
12. Шумкова Э.Н., Шумков Ю.П. Некоторые вопросы морфогенеза синдрома раздраженного кишечника // Журн. «Вестник» НАН РК. — 2004. — № 1. — С. 158–160.
13. Aziz S.A., Perves S., Khan S.M. et al. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in infiltrating ductal carcinoma breast // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. — 2005. — Vol. 15, N 4. — P. 225–229.
14. Bradesi S., McRoberts J.A., Anton P.A. et al. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: separate or unified? // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 19, N 4. — P. 336–342.
15. Camilleri M. Serotonergic modulation of visceral sensation: lower gut // Gut. — 2002. — Vol. 51, N 1. — P. 81–86.
16. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 5. — P. 1377–1390.
17. Gershon M.D. Review article: serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 20, N 7. — P. 3–14.
18. Jang M.H., Jung S.B., Lee M.H. et al. Melatonin attenuates amyloid beta25–35-induced apoptosis in mouse microglial BV2 cells // Neurosci. Lett. — 2005. — Vol. 380, N 1–2. — P. 26–31.
19. Kvetnoy I., Popuichev V., Mikhina L. et al. Gut neuroendocrine cells: relationship to the proliferative activity and apoptosis of mucous epitheliocytes in aging // Neuroendocrinol. Lett. — 2001. — Vol. 22, N 5. — P. 337–341.
20. Pickett C.A., Agoff S.N., Widman T.J. et al. Altered expression of cyclins and cell inhibitors in papillary thyroid cancer: prognostic implications // Thyroid. — 2005. — Vol. 15, N 5. — P. 461–473.
21. Schwetz I., Bradesi S., Mayer E.A. The pathophysiology of irritable bowel syndrome // Minerva Med. — 2004. — Vol. 95, N 5. — P. 419–426.
22. Smith N.L. Serotonin mechanisms in pain and functional syndromes: management implications in comorbid fibromyalgia, headache, and irritable bowel syndrome — case study and discussion // J. Pain Palliat. Care Pharmacother. — 2004. — Vol. 18, N 4. — P. 31–45.
23. Solary E., Dubrez L., Eymin B. The role of apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol. 9, N 6. — P. 1293–1305.
24. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Van Dyke C. et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 101. — P. 927–934.