

УДК 616.351-006-089

В.И. Жуков, Ю.П. Белевцов*, Ю.А. Винник*, В.Г. Книгавко, О.В. Зайцева,
А.С. Моисеенко

СОСТОЯНИЕ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Харьковский национальный медицинский университет

*Харьковская медицинская академия последипломного образования

Исследование выполнено в рамках научно-технической темы МОЗ Украины «Розробка технології хрономодульованої радіохемотерапії іноперабельних хворих на рак шийки матки і прямої кишки» (№ державної реєстрації 0104U000166 від 2008 р.).

Вступление. Среди приоритетных проблем клинической онкологии важное место принадлежит раку толстого кишечника, который в последние годы показывает неуклонный рост и повышение частоты осложненных форм [9, 14, 15].

На сегодняшний день имеется достаточно обширная научная литература, свидетельствующая о сложных патологических и структурно-метаболических механизмах развития канцерогенеза. Информационный анализ показывает, что независимо от этиологических факторов основная роль в патогенезе формирования рака толстого кишечника принадлежит интегративным системам регуляции обменных процессов: нервной, эндокринной и иммунной системам, функционирование которых тесно сопряжено с нарушениями микроциркуляции, тканевого обмена и метастазированием опухолевой ткани [7, 8, 11, 17]. Несмотря на фундаментальность исследований, посвященных колоректальному раку (КРР), многие аспекты патогенеза этого заболевания до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Так, не получили должного

освещения вопросы о состоянии белкового обмена, который интегрирует и координирует все виды обмена веществ и энергии (нуклеиновый, жировой, углеводный, водно-солевой), и его роли в патогенезе колоректального рака.

Целью работы явилось изучение состояния белкового обмена и его метаболитов у больных колоректальным раком, а также обоснование прогностических критериев оценки степени тяжести заболевания и выздоровления.

Материалы и методы исследований. Обследовано $n=87$ больных возрасте от 40 до 73 лет с онкопатологией толстого кишечника. Референтная группа $n=21$ была представлена условно здоровыми пациентами аналогичного возраста и пола. Клиническими и лабораторно-диагностическими методами у больных подтвержден диагноз рак толстого кишечника. Рак прямой кишки (РПК) выявлен в 43 случаях (24 мужчины, 19 женщин); рак поперечно-ободочной кишки (РПОК) – 14 больных (8 мужчин, 6 женщин); рак слепой кишки (РСлК) – 16 больных (9 мужчин, 7 женщин), рак сигмовидной кишки (РСигК) – 14 больных (8 мужчин, 6 женщин). В зависимости от стадии заболевания при РПК первая (I) стадия опухолевого процесса диагностирована у 6 человек (4 мужчины, 2 женщины) по наличию полипоза прямой кишки; вторая (II), третья (III) и четвертая (IV) стадии выявлены у 8; 21 и 8 пациентов соответственно. При РПОК у 6 больных определена III стадия и у 8 – IV стадия. РСлК установлен у 9 и 7 человек соответственно с III и IV стадиями опухолевого процесса. РСигК выявлен у 8 пациентов – III стадия и у 6 – IV стадия. Больных с II стадией канцерогенеза не обнаружено при РПОК, РСлК и РСигК.

Программа исследования предусматривала определение в сыворотке крови содержания общего белка, альбуминов; продуктов азотистого

обмена — креатинина, мочевины, аммиака; острофазных белков — церулоплазмينا, гаптоглобина; аминокислот — глицина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), таурина, аспартата, глутамата, цистеина, цистатионина, метионина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина, лизина, триптофана, пролина, аланина, валина, гистидина, треонина, серина, глутамина, аргинина, оксипролина, орнитина, аспарагина. Для исследования аминокислот в плазме крови применялся метод ионообменной хроматографии на ионитах с последующим их определением на автоматическом анализаторе аминокислот Т339 (Чехословакия). Определение общего белка, альбуминов, креатинина, лактата, пирувата, мочевины осуществлялось с помощью набора реактивов фирмы «Cone Lab» (Финляндия), «Roche» (Швеция) на биохимическом автоматическом полианализаторе «Cobas mira» фирмы «Хофман Лярош» (Австрия-Швейцария). Острофазный белок гаптоглобин определялся в сыворотке крови по методу, предложенному О.Г. Архиповой и соавт. [1]; церулоплазмин — по Н.А. Rawin [16]; нейромедиаторная аминокислота ГАМК — по Е. Cormana [13]; глутаминовая аминокислота — по Е. Bernt [12]. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента-Фишера.

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты исследования аминокислотного и белкового обмена у больных КРР представлены в **табл. 1**. Обнаружены у больных КРР по сравнению с группой условно здоровых людей значительные нарушения со стороны пула свободных плазменных протеиногенных аминокислот; показателей общего азотистого обмена; динамики острофазных белков и метаболизма некоторых непротеиногенных аминокислот — ГАМК, таурина, пирувата, лактата, орнитина, цистатионина.

Таблица 1

**Состояние аминокислотного и белкового обмена у больных КРР
и у группы условно здоровых пациентов**

Показатели	Группа наблюдения (М±m), n		Отклонение (%) от уровня условно здоровой группы наблюдения
	Больные (n=87)	Условно здоровые (n=21)	
Пируват (мкмоль/л)	177,6±15,4*↑	67,82±9,5	161,8
Лактат (ммоль/л)	3,15±0,63*↑	1,53±0,12	105,8
Глицин (нмоль/мл)	32,4±3,62*↓	45,9±4,14	29,5
ГАМК (нмоль/мл)	21,5±2,33*↓	42,7±3,73	49,7
Турин (нмоль/мл)	14,8±2,24*↓	23,6±2,52	37,3
Аспартат (нмоль/мл)	7,59±2,68*↑	3,8±0,24	97,3
Глутамат (нмоль/мл)	29,6±4,87*↑	16,43±2,42	80,4
Цистеин (нмоль/мл)	1,18±0,46*↓	2,10±0,23	43,9
Цистатионин	10,4±2,98*↓	18,3±2,57	43,2
Метионин (нмоль/мл)	8,7±0,65*↓	14,8±1,36	40,5
Изолейцин (нмоль/мл)	5,6±0,43*↓	11,3±0,97	50,5
Тирозин (нмоль/мл)	7,3±0,62*↓	13,4±1,75	45,6
Фенилаланин (нмоль/мл)	8,17±0,58*↓	15,7±2,22	47,7
Лизин (нмоль/мл)	20,3±2,35*↓	33,6±2,74	39,6
Триптофан (нмоль/мл)	17,4±2,43*↓	29,5±3,68	41,1
Пролин (нмоль/мл)	47,5±8,26*↑	27,46±3,88	73,3
Аланин	38,6±3,43*↓	52,7±4,65	26,8
Валин (нмоль/мл)	16,2±2,37*↓	38,4±4,17	57,9
Гистидин (нмоль/мл)	16,8±4,24*↑	8,7±1,13	93,1
Треонин (нмоль/мл)	30,5±5,18*↓	52,4±4,78	41,8

Серин (нмоль/мл)	28,6±2,95*↓	36,8±4,54	22,3
Глутамин (нмоль/мл)	285,3±17,43*↑	211,8±10,72	34,7
Аргинин (нмоль/мл)	37,6±3,17*↑	26,2±3,58	43,5
Оксипролин	29,4±4,56*↑	14,8±1,16	98,6
Орнитин	6,5±0,98*↓	12,7±2,23	48,2
Аспарагин (нмоль/мл)	18,7±4,83*↑	10,4±1,65	79,8
Общий белок (г/л)	52,3±5,4*↓	74,6±10,35	29,9
Креатинин (мкмоль/л)	46,7±3,9*↓	69,8±7,54	33,1
Мочевина (мкмоль/л)	3,3±0,78*↓	5,37±0,83	38,6
Альбумин (г/л)	36,22±4,56*↓	49,6±7,32	27
NH ₃ (нмоль/мл)	29,35±3,17*↑	17,32±2,44	69,4
Гаптоглобин (г/л)	1,64±0,33*↑	0,73±0,18	119 (в 2,19 раза)
Церулоплазмин (мг/л)	987,4±226±3*↑	423,65±45,83	133 (в 2,33 раза)

Примечание: * – различия достоверные по сравнению с «условно здоровыми», $p < 0,05$; ↑ – повышение, ↓ – снижение показателей по сравнению с «условно здоровыми».

Так, изучение обмена аминокислот у больных КРР свидетельствовало, что наблюдаемые нами изменения затрагивали множественные пути обмена аминокислот и отражали состояние дисфункции процессов кооперативного взаимодействия окислительных реакций и восстановительных синтезов. Установлено увеличение концентрации в плазме крови больных КРР таких протеиногенных аминокислот как аспартат, глутамат, пролин, гистидин, глутамин, аргинин, оксипролин, аспарагин и снижение содержания цистеина, глицина, метионина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина, лизина, триптофана, аланина, валина, треонина, серина по сравнению с группой

условно здоровых пациентов. На этом фоне динамики протеиногенных аминокислот отмечалось снижение концентрации ГАМК, таурина, цистатионина, орнитина и повышение уровней лактата и пирувата, которые не являются протеиногенными. Из анализируемого пула протеиногенных аминокислот содержание глицина снижалось на 29,5%, цистеина – на 43,9%, метионина – на 40,5% изолейцина + лейцина – на 50,5%, тирозина – на 45,6%, фенилаланина – на 47,7%, лизина – на 39,6%, триптофана – на 41,1%, аланина – на 26,8%, валина – на 57,9%, треонина – на 41,8%, серина – на 22,3%, цистатионина – на 43,2%.

Значительное повышение фонда свободных плазменных аминокислот объясняется многими авторами [5, 10] усилением катаболических процессов в тканях и является приспособительной реакцией при различного рода патологических состояниях, направленной на поддержание гомеостаза. По их мнению, увеличение пула свободных плазменных аминокислот, в результате активации распада белков, способствует направленному синтезу ряда клеточных структур и других потребностей организмов. Вместе с тем, высокое содержание в крови аминокислот может свидетельствовать и о преобладании катаболических процессов над анаболическими, тогда как снижение их концентрации может указывать на усиление протеосинтеза. Развитие патологических изменений, деструктивных явлений во многих случаях характеризуются дисбалансом количественного содержания аминокислот в организме и отражают глубокие нарушения межуточного обмена [3, 4].

Уменьшение содержания серусодержащих аминокислот – цистеина, метионина и цистатионина – может указывать на ингибирование активности антиоксидантной системы, снижение восстановительных синтезов, межуточного обмена и биологической активности многих ферментов, гормонов, белков и пептидов. Следует отметить, что низкие

уровни тирозина и фенилаланина могут быть связаны с нарушением синтеза и обмена таких важных биологически активных субстратов, как гормоны – тироксин и трийодтиронин, нейромедиаторы – дофамин, норадреналин, адреналин, а падение уровня триптофана обусловлено соответствующим обменом серотонина, 5-оксииндолуксусной кислотой, гормона мелатонина, коферментной формой НАД⁺ и метаболизмом других субстратов [3, 4].

Все это указывает на глубокие нейроэндокринные нарушения механизмов обеспечения гомеостатической функции организма у больных колоректальным раком. Изучая группу протеиногенных аминокислот, было установлено повышение концентрации аспартата на 97,3%; глутамата – на 80,4%; пролина – на 73,3%; гистидина – на 93,1%; глутамина – на 34,7%; аргинина – на 43,5%; оксипролина – на 98,6%; аспарагина – на 79,8%. Существенное увеличение уровней пролина и оксипролина в плазме крови, по мнению многих авторов [11, 14, 15, 17], указывает на структурно-метаболические изменения в соединительной ткани, которые обеспечивают инвазию опухолевого процесса. Результаты исследования выявили, что в плазме крови больных КРР наблюдается в основном повышение уровня заменимых и снижение концентрации незаменимых аминокислот.

Динамика содержания аминокислот показывает уменьшение концентрации глюкогенных (глицин, аланин, цистеин, серин, треонин) и кетогенных аминокислот (лизин, лейцин, изолейцин, тирозин, фенилаланин), что может быть связано с усилением процессов образования кетоновых тел и активацией глюконеогенеза. Эти данные подтверждались увеличением уровня заменимых аминокислот, которые, как известно [2], способны синтезироваться из глицерина, оксалоацетата, пирувата, α -кетоглутарата и др. субстратов, что следует рассматривать как защитно-

приспособительную реакцию организма. Значительные нарушения в содержаниях глюкотогенных аминокислот, вступающих в окислительный энергетический цикл Кребса через пируват и ацетил~КоА, а также кетогенных аминокислот, которые вступают в окислительный метаболический «котел» через ацетоацетил~КоА, могут свидетельствовать о тканевой гипоксии на фоне активации глюкотогенеза и увеличении уровней лактата и пирувата, а также об энергетическом «голоде» и накоплении кетонных тел, которые сопровождают развитие опухолевого процесса у больных КРР.

Изучение динамики содержания аминокислот, участвующих в цикле мочевинообразования, выявило увеличение концентрации аргинина на 43,5% и снижение концентрации орнитина на 48,2%. При этом синтез мочевины ингибировался на 38,6%, а накопление аммиака повышалось до 69,4%. Известно, что синтез мочевины осуществляется в гепатоцитах печени и непосредственно в митохондриях, этот процесс является энергозависимым и требует использования АТФ [2]. В связи с этим следует полагать, что ингибирование процессов биоэнергетики у больных КРР является одним из ведущих патогенетических факторов снижения синтеза мочевины и накопления токсичного продукта обмена аминокислот – аммиака.

Анализируя полученные результаты можно полагать о возможном нарушении всех путей обмена аминокислот при вступлении их через пируват, ацетил~КоА, оксалоацетат, α-кетоглутарат, сукцинил~КоА, ацетоацетил~КоА в интегративный метаболический окислительный цикл Кребса.

В плазме крови больных КРР установлено повышение концентраций аспартата и аспарагина, которые вступают в цикл Кребса через оксалоацетат и таких аминокислот как аргинин, пролин, гистидин,

глутамин, глутамат, превращающихся в α -кетоглутарат, который, в свою очередь, является важным энергетическим субстратом окислительного метаболического «котла» [2]. Динамика содержания этих аминокислот позволяет полагать о блокировании энергетического α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, субстратом окисления которого является α -кетоглутарат, а продуктами реакции сукцинил~КоА, коферментная форма НАД $\cdot$ H₂ и углекислый газ [3, 4].

Исследования свидетельствуют, что у больных КРР происходит переключение аэробного пути извлечения энергии (в виде синтеза АТФ) на анаэробный – гликолитический, на что, возможно, указывает повышение содержания в плазме крови аспартата, аспарагина, являющихся субстратами синтеза глюкозы, а также лактата и пирувата. Такие аминокислоты как валин, метионин, изолейцин метаболизируются в пропионил~КоА, затем метил-малонин~КоА, а последний в субстрат цикла Кребса – сукцинил~КоА, при этом обнаружено существенное снижение уровней этих аминокислот. Наиболее вероятной причиной такой динамики является усиление процессов, связанных с синтезом сукцинил~КоА, который является макроэргическим соединением и участвует в синтезе АТФ на уровне субстратного фосфорилирования, что косвенно указывает на активацию анаэробного типа биоэнергетики и ингибирование тканевого дыхания у больных раком толстого кишечника. В плазме крови больных КРР установлено увеличение уровня аспартата, глутамата и их амидов – аспарагина и глутамина, что служит важным доказательством активации процессов обезвреживания и утилизации аммиака выделительной системой почек.

Существенно нарушалась при КРР динамика содержания таких нейромедиаторных аминокислот как ГАМК, глутамат, глицин, аспартат, таурин, обеспечивающих уравнивание тормозных и возбудимых

процессов в организме и осуществляющих формирование адаптационно-приспособительных механизмов. Сопряженные тормозные (ГАМК, глицин, таурин) и возбудимые (глутамат, аспартат) нейромедиаторные системы играют важную роль в углеводном и аминокислотном обмене головного мозга, периферических органов и тканей. Являясь нейротрансмиттерами, они несут разную функциональную нагрузку в центральной нервной системе: с ГАМК-эргическими влияниями связаны эффекты торможения, с глутаматом – возбуждения, что обеспечивает уравнивание организма и его адаптацию в процессе жизнедеятельности [3]. Исследования выявили снижение уровней глицина, ГАМК, таурина и повышение в плазме крови количества глутамата и аспартата. Поскольку глутамат и ГАМК связаны между собой как сопряженная метаболическая система, то соотношение коэффициента ГАМК/глутамат в группе условно здоровых пациентов составляло 2,6, тогда как у больных колоректальным раком этот показатель был равен 0,72, что свидетельствует о преобладании процессов возбуждения над торможением у данной категории больных и характеризует состояние адаптационно-приспособительных механизмов обеспечения гомеостатической функции организма.

Изучение динамики метаболизма таких аминокислот, как аспартат, глутамат и аспарагин, глутамин выявило увеличение уровней дикарбоновых аминокислот и снижение уровней их амидов у больных раком толстого кишечника, что может быть сопряжено с нарушением процессов трансаминирования, окислительного трансдезаминирования, синтеза мочевины, обезвреживания аммиака и др., что подтверждают авторы [2-4].

Результаты изучения аминокислотного обмена у больных КРР обнаружили нарушение множественных путей их обмена, которые

сопряжены с дисфункцией процессов кооперативного взаимодействия окислительных реакций и восстановительных синтезов.

Определение в сыворотке крови больных КРР основных продуктов азотистого обмена выявило снижение уровней креатинина на 33,1%, мочевины – 38,6%, общего белка – на 29,9%, альбумина – на 27% и повышение содержания аммиака на 69,4%, что свидетельствует о снижении синтетических процессов, биоэнергетического гомеостаза и токсификации организма в условиях канцерогенеза. Эти данные хорошо согласуются с динамикой острофазных белков – гаптоглобина и церулоплазмина. Уровень их содержания в сыворотке крови увеличивался более чем в 2 раза при раке толстого кишечника в сравнении с группой условно здоровых пациентов. Концентрация гаптоглобина повышалась на 119% (в 2,19 раза), церулоплазмина – на 133% (в 2,33 раза), что свидетельствует о напряжении функции печени и активации защитно-приспособительных механизмов в условиях ингибирования антиоксидантной системы [3, 4, 10].

Изучение белкового обмена у больных КРР обнаружило наиболее существенные изменения динамики содержания таких аминокислот, как аспартат, глутамат, пролин, гистидин, окипролин и острофазных белков гаптоглобина и церулоплазмина, их концентрации во всех случаях увеличивались в сыворотке крови более чем на 70%. В табл. 2 в зависимости от стадии заболевания КРР представлены критериально значимые оценочные показатели белкового обмена у больных КРР.

Таблица 2

**Динамика критериально значимых оценочных показателей
белкового обмена у больных КРР в зависимости от стадии
заболевания**

Показатели	Группа наблюдения (М±m), стадия КРР				
	Условно здоровые (n=21)	I-стадия (n=6)	II-стадия (n=8)	III-стадия (n=44)	IV-стадия (n=29)
Аспартат (нмоль/мл)	3,80±0,24	5,62±0,48*	6,83±1,27*	8,44±1,85*	9,23±0,67*
Глутамат (нмоль/мл)	16,43±2,42	24,73±2,15*	26,94±2,85*	29,52±3,18*	32,43±2,78*
Пролин (нмоль/мл)	27,46±3,88	32,96±2,54*	40,17±3,84*	46,22±4,37*	52,38±4,16*
Гистидин (нмоль/мл)	8,70±1,13	13,24±2,10*	16,14±2,83*	17,78±2,46*	18,42±2,65*
Оксипролин (нмоль/мл)	14,80±1,16	25,82±1,73*	26,28±2,14*	32,45±2,76*	33,94±1,27*
Аспарагин (нмоль/мл)	10,40±0,65	14,96±1,84*	17,85±1,98*	21,78±2,43*	23,56±2,16*
Гаптоглобин (г/л)	0,73±0,18	1,38±0,27*	1,65±0,31*	1,79±0,25*	1,88±0,23*
Церулоплазмин (мг/л)	423,65± 45,83	784,53± 123,46*	850,32± 86,75*	984,36± 88,34*	1050,74± 58,22*

Примечание: * – различия достоверные по сравнению с «условно здоровыми», $p < 0,05$.

При изучении зависимости этих показателей от степени тяжести заболевания выявлена прямая корреляционная связь ($r > 0,84$). Так, у больных раком толстого кишечника по сравнению с группой условно здоровых пациентов уровень аспартата повышался на 47%, 79%, 122% и 142%, соответственно, при I, II, III и IV стадиях развития опухолевого

процесса. Уровень глутамата увеличивался на 50,5%, 63,9%, 79,6% и 97,3%; пролина – на 20%, 46,2%, 68,3% и 90,7%; гистидина – на 52,7%, 85,5%, 104,3% и 117,7%; оксипролина – на 74,4%, 77,6%, 119,2% и 129,3%; аспарагина – на 43,8%, 77,7%, 109,4% и 126,5%; гаптоглобина – на 89%, 126%, 145,2% и 157%; церулоплазмина – на 85,1%, 100,7%, 132% и 148% при соответствующих стадиях рака толстого кишечника. Исследования показывают, что при I стадии КРР более высокие значения концентраций определялись со стороны церулоплазмина, гаптоглобина и оксипролина; при II стадии заболевания дополнительно установлено увеличение концентраций гистидина и аспарагина; при III и IV стадиях заболевания существенно увеличивалось и содержание аспартата, что может быть диагностическим критерием оценки степени тяжести патологического процесса. Динамика содержания плазменных аминокислот и белков острой фазы в сыворотке крови является прогностически значимым показателем в условиях определения степени тяжести и стадии заболевания, а также обоснования патогенетического лечения.

Таким образом, анализ обмена аминокислот у больных КРР обнаружил нарушения их содержания в плазме крови по сравнению с группой условно здоровых пациентов. Практически во всех случаях наблюдалось снижение уровней незаменимых аминокислот и увеличение содержания заменимых аминокислот, что отражает значительное напряжение защитно-компенсаторных механизмов, направленных на восстановление утраченных функций организмом. Появление при III и IV стадиях развития рака толстого кишечника высоких концентраций аспартата и аспарагина на фоне увеличения концентраций оксипролина, церулоплазмина и гаптоглобина свидетельствует о прогностически неблагоприятном течении болезни и тяжелом состоянии больных.

Выводы. Результаты изучения белкового обмена у больных КРР выявили значительные нарушения пула свободных плазменных аминокислот, позволяющие судить о развитии дисметаболических процессов, тканевой гипоксии и снижении окислительного фосфорилирования. Динамика свободных плазменных аминокислот является прогностически значимым показателем, характеризующим направление метаболических процессов и степень тяжести заболевания, что является важным диагностическим критерием при дифференцированном подходе к обоснованию патогенетической терапии и объема хирургического вмешательства.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется изучить структурно-функциональное состояние свободнорадикальных и биоэнергетических процессов у больных КРР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипова О.Г. Определение гаптоглобина в сыворотке крови / О.Г. Архипова, Н.Н. Шицкая, Я.С. Семенова // Методы исследования в профпатологии. – М.: Медицина, 1988. – 15-17 с.
2. Березов Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин // М.: Медицина, 2005. – 726 с.
3. Жуков В.И. Фториды: биологическая роль и механизм действия / В.И. Жуков, О.В. Зайцева, В.И. Пивень // Белгород: Белвитамины, 2006. – 263 с.
4. Жуков В.И. Детергенты – модуляторы радиомимических эффектов / В.И. Жуков, В.В. Мясоедов, Ю.И. Козин и др. // Белгород: Белвитамины, 2000. – 375 с.
5. Зорькин А.А. Динамика свободных аминокислот и кортикостерона в тканях печени и миокарда крыс при комбинированной

ожогово-лучевой травме / А.А. Зорькин, Б.М. Курцер, А.П. Довганский // Метаболические процесс при некоторых экстремальных состояниях. Кишинев, 1985. – 38-44 с.

6. Криворучко И.А. Панкреатит. Травмы поджелудочной железы / И.А. Криворучко, В.В. Бойко, Н.И. Березка, С.Н. Тесленко, Р.С. Шевченко // Харьков: Евромедиа, 2006. – 425 с.

7. Низов А.А. прогностическое значение проницаемости кишечного барьера при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / А.А. Низов, И.В. Гмошинский, А.С. Луняков и др. // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – №3. – С. 26-29.

8. Олейник С.Ф. Биология канцерогенеза / С.Ф. Олейник, М.В. Панчишин // Львов: Вища школа, 1987. – 177 с.

9. Ткач С.В. Колоректальный рак, распространенность, основные формы риска и современные подходы к профилактике / С.М. Ткач, А.Ю. Йоффе // Украинский терапевтический журнал. – 2005. – №2. – С. 83-88.

10.Черкашина Л.В. Вільнорадикальне окислення при синтетичних дерматозах: стан та патогенетична корекція при псоріазі / Л.В. Черкашина, С.П. Шкляр, А.М. Біловол // Х.: Харків, 2007. – 183 с.

11.Baldeyrou P. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors / P. Baldeyrou, et al // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14(7). – P. 2047-2053.

12.Bernt E. Methodene derenzymatischen analize / E. Bernt, H.U. Bergmeyer / Acta pharm. et toxicol. – 1981. – V. 48. – P. 1659-1665.

13.Cormana E. Purification of GABA on small colunus of Dowex: combination with a method for separation of biogenic amines / E. Cormana, C. Vomes, V. Trolin // Acta pharm. et toxicol. – 1980. – V. 46. – P. 235-240.

14.Center M.M. Worldwide variations in colorectal cancer / M.M. Center, A. Jemal, R.A. Smith, E. Ward // CA Cancer J. Clin. – 2009. – №59. – P. 366-378.

15.Gellad Z.F. Colorectal cancer: national and international perspective on the burden of disease and public health impact / Z.F. Gellad, D. Provenzale // Gastroenterology. – 2010. – №138. – P. 2177-2190.

16.Ravin H.A. Effect ceruloplasmin on plasma iron in copper deficit swine / H.A. Ravin // Amer J. Physiol. 1961. – №217. №5: P. 1320-1323.

17.Taylor M. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases / M. Taylor, J. Forster, B. Langer, et al // Am. J. Surg. – 1997. – Vol. 173(6). – P. 467-471.