

Санкт-Петербургская  
Медицинская Академия  
Последипломного  
Образования  
Минздравсоцразвития РФ  
ФГУ «НИИ онкологии им.  
Н.Н.Петрова  
Росмедтехнологий»,  
г. Санкт-Петербург

## ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ

В.В.Егоренков

*Одними из самых  
распространенных  
заболеваний уже не первое  
десятилетие являются  
опухоли желудочно-  
кишечного тракта.*

К настоящему времени известны сотни причин, повышающих риск развития злокачественной патологии. Достоверно известно, что удельный вес характера питания в развитии рака составляет от 30 до 40%, курения - 40-50%, инфекционных агентов – от 10 до 20%, употребления алкоголя – 5-10%, экологический фактор - 5%, отягощенной наследственности - 5%. При этом, каждую из этих причин в возникновении онкологической патологии нельзя оценивать по отдельности, а тем более трудно определить ее в каждом конкретном случае. Бесспорным на данный момент остается факт, что в большом проценте случаев развитие онкологического заболевания связаны с нашим образом жизни.

Одними из самых распространенных заболеваний уже не первое десятилетие являются опухоли желудочно-кишечного тракта. В России долгое время данная патология занимала лидирующее положение среди прочих онкологических заболеваний. Опухоли желудочно-кишечного тракта клинически могут проявляться не сразу, долгое время находясь в латентном (скрытом) промежутке. К настоящему времени определены факторы риска развития онкологического заболевания, но наличие их не всегда означает обязательное развитие онкозаболевания, а только указывает лишь на повышенную вероятность его возникновения.

### Helicobacter-инфекция

В последнее десятилетие все больше внимание в патогенезе развития рака желудка отводится бактериальному фактору. Долгое время медицинское сообщество неохотно признавало факт патогенетической роли бактериальной инфекции в развитии хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Первые данные об обнаружении бактериальной флоры в желудке у животных были опубликованы в 1893 году. Позже, начиная с 1940 годов появились литературные данные, обосновавшие патогенетическую связь между бактериальной инфекцией в развитие пептической язвы желудка у человека. Первоначально, полученные штаммы бактерий из желудка больных язвенной болезнью относили к роду *Campylobacter*. С 1989 года данный вид бактерий был отнесен к отдельному роду *Helicobacter pylori*. В 1994 году Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) и Международное агенство по изучению рака (IARC) признали связь между *Helicobacter pylori* и раком желудка, определив данную бактериальную флору в категорию канцерогенов первого класса [21].

Многочисленные исследования подтвердили тот факт, что геликобактер пилори - самая частая инфекция, носителем которой является почти каждый второй человек. К настоящему времени, выделены фактически все возможные пути передачи бактериальной инфекции, к ним относятся: фекально-оральный (питьевая вода, употребление в пищу сырых овощей, для поливки которых использовалась сточная вода), и в меньшей степени орально-оральный (высокое содержание бактерии на зубном налете, в слюне; ятрогенная инфекция- эндоскопы). Таким образом, очевидным является факт, что антисанитария и высокая плотность населения очень способствует распространению инфекции. В странах Восточной Европы заболеваемость *Helicobacter pylori* составляет 70-80% (в России 85%), в странах Центральной и Южной Африки данный показатель приближается к 100%. Немаловажен и тот факт, что инфицирование детей до 10 лет *Helicobacter* исключительно редкое событие, однако в развивающихся странах она обнаруживается у 70% [16].

*Helicobacter pylori* – бактерия, которая может выживать в кислой среде желудка, другие подобные бактерии неспособны справиться с такой средой, погибая в ней. Спиралевидная форма бактерии хорошо приспособлена к передвижению в вязком слое желудочной слизи, что позволяет микроорганизму полностью заселять слизистую оболочку. Кроме того, наличие покрытых оболочкой жгутиков позволяет быстро передвигаться как в желудочном соке, так и в слизи [13].

*Основные тесты на Helicobacter pylori [12]:*

- уреазный дыхательный тест - выявление в выдыхаемом воздухе изотопов, которые образуются в желудке при расщеплении выпитой меченной мочевины под действием уреазы бактерии;
- гистологический - обнаружение бактерии в биоптатах слизистой оболочки;
- уреазный биопсионный тест - определение уреазной активности бактерии в биопсийном материале из слизистой оболочки (Сю-тест, Денол-тест и др.);
- бактериологический - рост бактерии из биопсийного материала.

*Программа лечения больных язвенной болезнью, ассоциированной с Helicobacter pylori инфекцией, включает [24]:*

- рекомендации врача по режиму питания и приема лекарств;
- оценку тяжести течения язвенной болезни с учетом анамнеза, клинико-эндоскопической картины, тестов на *Helicobacter pylori* и результатов предшествующей терапии;
- назначение индивидуального плана курсовой комбинированной антигеликобактерной и антикислотной терапии;
- профилактика обострений и осложнений язвенной болезни, включая язвенное кровотечение.

Современное лечение предусматривает проведение одно-двухнедельной эрадикационной терапии [22]. Эрадикация - полное уничтожение вегетативных и кокковидных форм бактерий в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, профилактика *Helicobacter* – инфекции сводится в основном к соблюдению личной гигиены, своевременному обследованию и специфическому лечению. Эффективным методом борьбы с инфекцией могла бы стать вакцина. Исследования, проведенные на животных показали, что она может предотвратить заболевание и даже вылечить уже имеющееся.

Наличие инфекции *Helicobacter pylori* при колоректальном раке было изучено в нескольких небольших исследованиях. Два исследования, выявили *H.pylori* в ДНК образцах колоректального рака, однако, их концентрации были слишком малы или отсутствовали соответствующие меры контроля для конструктивных выводов. Связь между *Helicobacter pylori* и колоректальным канцерогенезом гораздо менее убедительна, чем для рака желудка. Хотя наличие онкогенного потенциала *Helicobacter pylori* не оспаривается, нехватка эпидемиологических доказательств делает это заключение гипотетическим [7;10].

## E.coli

Ряд клинических исследований было направлено на изучение связи между бактерией *E.coli* и колоректальным раком. Количество внутриклеточных и внеклеточных видов бактерий *E.coli* увеличивается у пациентов с аденомой или карциномой толстой кишки [15]. Токсины *E.coli* (цитотоксический некротизирующий фактор, циклингибирующий фактор) имеют очевидный канцерогенный потенциал и зачастую выявляются в ткани аденокарциномы толстой кишки. У пациентов, страдающих инвазией *E.coli* в слизистую оболочку толстой кишки, риск развития колоректального рака в 20 раз выше, чем у обычного населения. Увеличение инвазии *E.coli* выявлялось у пациентов с колоректальным раком и болезнью Крона, но при этом не выявлялась у пациентов с неспецифическим язвенным колитом [18]. Хроническое воспаление при заболеваниях кишечника может вызвать диспластические изменения и присоединение бактериальной инфекции к области воспаления, когда естественный барьер слизистой оболочки уже нарушен.

Таким образом, эпидемиологические исследования выявили много причин для развития колоректального рака и рака желудка. Лабораторные исследования, показали, что бактерии, способны преобразовывать клетки, приводя к ненормальной клеточной пролиферации и онкогенезу

## Диета

По мнению ряда авторов, длительному повышению противоопухолевой устойчивости способствует улучшение качества жизни человека на фоне здорового питания [9]. В настоящее время, тема противоопухолевой защиты неотъемлемо связана с темой питания, поскольку примерно в 30% случаев развитие злокачественного новообразования обусловлено погрешностями в диете. В основе любого питания лежат два противоположных по своей сути эффекта на организм, таких как защита (основа повышение иммунитета) и повреждение (канцерогенность, способность вызывать рак). На протяжении многих веков прослеживается прямая связь, возникновение онкологического заболевания и неправильного питания. В последние годы, все чаще стала появляться информация диет-профилактики рака желудка, с исключением ряда причин, приводящих к нежелательным последствиям. Меры просты и доступны, они включают:

- снижение употребления в пищу соленых, копченых, вяленых продуктов, нитратов и введение в питание овощей, фруктов, продуктов с повышенным содержанием клетчатки;
- полноценное питание с достаточным включением животных и растительных белков.

В некоторых работах показано, что частое употребление соленых, копченых, вяленых продуктов, пищи с повышенным содержанием нитратов и нитритов (мясные консерванты) ведет к повышению концентрации в желудке нитрозаминов, обладающих канцерогенным действием, связь которых с раком желудка вполне доказана.

К повышению вероятности заболеть ведет и редкое употребление в пищу овощей, фруктов, продуктов с высоким содержанием витаминов А, Е, С, а так же пищевых волокон [14].

Таким образом, одним из направлений онкопрофилактики в отношении рака желудка является рациональное питание. Замораживание пищевых продуктов, вместо соления, маринования и копчения помогли снизить заболеваемость в развитых странах Европы в 2 – 3 раза. Рекомендуются употребление свежих фруктов и овощей не менее пяти раз в день наряду с включением в рацион питания зерна грубого помола, риса, бобовых. Пища не должна быть горячей, соленой и обильной. Диета, направленная на предотвращение развития патологических новообразований в желудке, предполагает исключение из рациона красного-жирного мяса, крепких мясных бульонов, рыбных и грибных супов, жареной рыбы, консервантов, а так же ограничение употребления сдобы [4].

В ряде исследований приведены факты, что такие овощи как: брюква, репа, хрен – способны значительно снизить риски возникновения онкопатологии желудка. Помимо большого количества витаминов-антиоксидантов, в данной группе овощей содержится ряд соединений, подавляющих канцерогенез на различных стадиях (сернистые фитосоединения, глюкозинолаты, изоотиоциаты, синигрин и др.).

Как известно, Япония по заболеваемости раком желудка превосходит многие страны Европы. Японские ученые, из Национального Института Татикава, выпустили ряд статей касающихся применения зеленого японского хрена «васаби» для профилактики возникновения рака желудка. «Васаби» является традиционным и неотъемлемым составляющим японской кухни, при этом, данный продукт содержит в достаточном количестве вещества способные блокировать размножение опухолевых клеток, а ряде случаев уничтожать их [27].

Что касается причин развития рака толстой кишки, то для них также определен спектр негативного воздействия питания. Диета с высоким содержанием жира и низким содержанием клетчатки, может не только привести к увеличению массы тела, но и к необратимым функциональным процессам в толстой кишке.

Впервые предположение о том, что *пищевые волокна* (пищевая клетчатка, компоненты растительных клеток, не переваривающиеся в кишечнике) способствуют предотвращению рака толстой кишки, опубликовал английский хирург Д. Беркитт в 1974 г. До сих пор, среди диетологов из разных стран, нет единого мнения как количественно оценивать потребление пищевых волокон, чтобы они могли оказать так называемый противораковый эффект [25; 26].

Однако, оценка химического анализа содержания волокон в различных пищевых продуктах, дала возможность оценить потребление пищевых волокон и их связь с раком толстой кишки. Термин «пищевые волокна» объединяет такие разнородные по физиологическому действию вещества химические вещества как: целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, лигнины и камеди [20].

В экспериментальных исследованиях установлено, что возможными механизмами антиканцерогенного действия пищевых волокон являются:

- ускорение прохождения содержимого по толстой кишке, а тем самым время контакта канцерогенных комплексов со слизистой оболочкой;
- увеличение объема содержимого кишечника (кала), что уменьшает концентрацию различных токсических веществ;
- ликвидация запоров;
- адсорбция (поглощение) желчных кислот снижение концентрации вторичных желчных кислот;
- выведение и предотвращение распада мутагенов, различных канцерогенов, радионуклидов и других химических соединений;
- торможение пролиферативной активности клеток слизистой оболочки кишечника;
- антиоксидантное и фитостероидное действие;
- регулирующее влияние на микрофлору кишечника путем повышения образования бутирата, который защищает слизистую оболочку толстой кишки от злокачественного перерождения;
- пищевые волокна препятствуют развитию синдрома канкрофилии.

Содержащиеся в пищевой клетчатке фитиновая кислота и лигнины также проявляют антиканцерогенную активность играя протективную роль. Под действием бактериальной микрофлоры кишечника из лигнина образуются лигнаны (энтеролактон и энтеродиол), которые обладают выраженным антиэстрогенным действием. Фитиновая кислота тормозит пролиферацию клеток и канцерогенез, обладает антиоксидантной активностью, стимулирует активность клеточного иммунитета - естественных киллеров [19].

Пищевые волокна в большом количестве содержатся в отрубях злаковых - пшенице, ржи, кукурузе, рисе и др., а также в бобовых, капусте, яблоках, моркови и морских водорослях. *В настоящее время считается, что общее содержание пищевых волокон в рационе взрослого человека должно составлять 25-40 г/сут.*

Так же, отмечен положительный эффект от употребления в пищу проростков пшеницы. Действие этих злаков направлено на устранение дефицита макро- и микроэлементов (магния, кальция, калия, меди, натрия, цинка, селена и железа), витаминов (Е, С, К, группы В и каротиноидов), хлорофилла, аминокислот, ферментов - цитохромоксидазы, трансгидрогеназы и, особенно, супероксиддисмутазы, нейтрализующей свободные радикалы. Проростки пшеницы способны увеличивать процент выведения продуктов обмена с восстановлением биоэнергетики клетки.

В Европейских странах среди многих жителей стала популярна лечебно-оздоровительная диета, созданная на основе сока побегов пшеницы. В состав зародышей пшеницы входят основные витамины (Е, РР и В1), микроэлементы, аминокислоты, ферменты необходимые для создания барьерного иммунного статуса организма. Суточ-



ная норма одной порции зеленых проростков пшеницы составляет 15 г.

Таким образом, диета в онкопрофилактике опухолей желудочно-кишечного тракта способствует: *уменьшению вероятности возникновения опухолей, снижению общей смертности, предупредить возникновение предопухлевых заболеваний, нормализовать и скорректировать различные гормонально-обменные сдвиги в организме, свойственные синдрому канкрофилии.*

### СОХ ингибиторы

СОХ ингибиторы или ферменты циклооксигеназы, участвуют в метаболизме простагландинов, тромбксана и простаглицлина. Известно две разновидности данного фермента, это: СОХ-1 и СОХ-2.

СОХ-1 в активной форме присутствует фактически во всех органах и тканях, включая стенки желудочно-кишечного тракта, защищая слизистую оболочку путем продуцирования цитопротективных простагландинов. СОХ-2 определяется в небольшом количестве в веществе головного мозга и в корковом слое почек. Присутствие СОХ2 в других тканях расценивается как патологическое состояние [1]. Экспрессия СОХ-2 регулируется цитокинами и факторами роста, играя важную роль в пролиферации клеток [11; 17].

В последнее время более широко стала изучаться возможность использования селективных ингибиторов СОХ-2 в лечении больных злокачественными новообразованиями. СОХ-2 является медиатором острого и хронического воспаления [5]. К селективным ингибиторам СОХ-2 относятся следующие препараты: celecoxib, rofecoxib, NS398, nimesulide, meloxicam [8]. Ингибиторы СОХ 2 посредством стимуляции апоптоза подавляют ангиогенез, тормозят деление и рост опухолевой клетки. В многочисленных экспериментах на животных произведен анализ влияния экспрессии СОХ-1 и СОХ-2 и их ингибирование на рост желудочно-кишечных опухолей и ангиогенез. У крыс, с пересаженной опухолью, экспрессирующей СОХ-2, проводилось пероральное лечение специфическими ингибиторами СОХ-2, типа NS-398, или неспецифическими ингибиторами СОХ (индометацин). При этом происходило выраженное подавление нескольких мощных факторов ангиогенеза, таких как: сосудистый фактор роста и фактора роста фибробласта. Так же, было доказано, что циклооксигеназы играют основную роль в прогрессии опухоли "in vivo" с помощью двух механизмов: СОХ-2 регулирует продукцию факторов ангиогенеза в СОХ-2-экспрессирующих опухолях, а СОХ-1 модулирует регенерацию тканей в эндотелиальных клетках [23]. К сожалению, в настоящее время нет никакого реального способа определить, у каких пациентов, вероятно, разовьется СОХ-2+ опухоль, а у кого отрицательная СОХ-2 опухоль и кому следует назначать профилактическую терапию СОХ. Таким образом, следует говорить о целесообразности выделения СОХ-позитивных опухолей в отдельную группу для оптимизации лечебной тактики и использования возможностей таргетного контроля экспрессии энзима.

### Эндоскопическая профилактика

Основным и наиболее информативным методом динамического наблюдения за состоянием слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта является эндоскопический Эндоскопический метод направлен на выявление патологических образований, проводящийся в объеме фиброгастроскопии и тотальной фиброколоноскопии. Постоянное техническое совершенствование и высокие разрешающие возможности современной эндоскопической аппаратуры вносят существенный вклад в разрешение проблемы патологии желудочно-кишечного тракта. С помощью эндоскопической методики удается выявить до 60-70% аденом и до 80-90% карцином развившихся de novo [3]. У взрослых людей одиночные полипы, как правило, бессимптомны и речь идет не о диагностике, а о выявлении таких полипов у практически здоровых людей. В настоящее время, согласно ряду международных публикаций рекомендуется проведение эндоскопических исследований каждый год начиная с 50 летнего возраста у лиц не предъявляющих активно жалоб.

В настоящее время невозможно представить проведение эндоскопического исследования без современной оптической техники, позволяющей не только осмотреть участок с патологическими изменениями, дать его структурную характеристику при режиме увеличения, но и сохранить видеозапись для динамического контроля изменений. Эти методы диагностики позволяют проследить различные типы эпителия, изменения архитектоники слизистой оболочки, ее неоднородность, нерегулярность, которая появляется при патологических процессах. Разработана методика проведения эндоскопических и морфологических параллелей, дающая возможность непосредственно в процессе эндоскопического исследования производить оценку слизистой оболочки на клеточном уровне [2]. Современные видеоэндоскопы оснащены оптической системой, обеспечивающей увеличение изображений в 450 и 1125 раз. Однако эндоскопическая диагностика не может заменить морфологического исследования, особенно в вопросах определения степени дисплазии.

Достижения в области изучения оптических волокон позволили создать принципиально новые модели эндоскопов. В настоящее время эндоскопы позволяют детализировать капиллярную систему слизистого и подслизистого слоев кишечной стенки. Такая оценка дает возможность поставить правильный диагноз новообразований в момент осмотра и сформировать дальнейшую тактику лечения. Предварительный диагноз обязательно должен быть подтвержден морфологическим исследованием извлеченного биоптата, если речь идет о заболевании желудка, то оценка бактериального статуса становится обязательной.

*Семейный аденоматозный полипоз (САП)* – в 100% случаев рассматривается как облигатный предрак. Доминирующим этиологическим фактором в развитии этой патологии является ген предрасположенности APC (Adenomatosis Polyposis Coli) [6]. Заболевание ха-

рактируется развитием множественных полипов в толстой кишке и представляет собой наиболее важный и частый из факторов развития РТК. Количество полипов в ободочной кишке при САП варьирует от нескольких сотен до нескольких тысяч. Диффузный семейный полипоз может проявить себя в возрастном интервале от 5 до 40 лет, то есть раньше, чем развитие рака *de novo*. Средний возраст развития РТК на фоне САП составляет 30-35 лет, что на 30 лет раньше, чем в общей популяции. Рак развивается в одном или нескольких полипах начиная с 20-летнего возраста, поражая почти всех людей к 40 годам, если не выполня-

ется профилактическая операция. Радикальное лечение диффузного полипоза может быть проведено только хирургически. Выполняется удаление пораженной полипами толстой кишки с сохранением, по возможности, тех ее сегментов, которые могут быть санированы эндоскопическим методом.

Таким образом, информация о причинах ведущих к развитию онкологического заболевания не только повышает процент выявления злокачественной патологии на ранних этапах развития, но и во многом способствует индивидуальной профилактике для каждого человека.

## Литература

1. Шварц ГЯ, Сюбаев РД. Методические указания по изучению новых нестероидных противовоспалительных препаратов. В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М. – 2000. – С.234-241.
2. Amano Y, Isihara S, Amano K. et al. An assessment of local curability of endoscopic surgery in early gastric cancer without satisfaction of current therapeutic indications // *Endoscopy*. – 1998. – Vol.30. – №6. – P.548-552.
3. Baylín S.B., Esteller M., Rountree M.R., Bachman K.E., Schuebel K., Herman J.G. Aberrant patterns of DNA methylation, chromatin formation and gene expression in cancer // *Hum. Mol. Genet.* – 2001. – Vol.10. – P.687-692.
4. Blumenthal M. ed. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin, Tx: American Botanical Council. – 1998.
5. Chen B, Su B, Chen SA. COX-2 inhibitor nimesulide analog selectively induces apoptosis in Her2 overexpressing breast cancer cells via cytochrome c dependent mechanisms. *Biochem Pharmacol.* – 2009, Jun. 15. – Vol.77(12). – P.1787-1794.
6. Fearhead N.S., Wilding J.L., Bodmer W.F. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis // *Brit. Med. Bull.* – 2002. – Vol.64. – P.27-43.
7. Grabn N, Hmani-Aifa M, Fransen K, Soderkvist P, Monstein HJ. Molecular identification of Helicobacter DNA present in human colorectal adenocarcinomas by 16S rDNA PCR amplification and pyrosequencing analysis // *J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol.54. – P.1031-1035; Jones M.
8. Harris R.E., Beebe-Donk J., Alshafie G.A. Cancer chemoprevention by cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of case control studies // *Subcell Biochem.* – 2007. – Vol.42. – P.193-212.
9. Hasler C.M. Functional foods: their role in disease prevention and health promotion // *Food Technol.* – 1998. – Vol.52. – P.57-62.
10. Helliwell P, Pritchard C, Tharakan J, Mathew J. Helicobacter pylori in colorectal neoplasms: is there an aetiological relationship? // *World J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol.5. – P.51.
11. Hu M, Peluffo G, Chen H. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interaction and progression of ductal carcinoma in situ of the breast // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. – Mar 3. – Vol.106(9). – P.3372-3377.
12. Hunt R.H. Helicobacter pylori: from theory to practice. Proceedings of a symposium // *Am. J. Med.* – 1996. – Vol.100 (5A). – supplement.
13. Kerr J.R., Alkhattaf A., Barson A.J., Burnie J.P. An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and Helicobacter pylori // *Arch. Dis. Child.* – 2000. – Vol.83. – P.429-434.
14. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, Lucchini F, Franceschi S. Food groups and colorectal cancer risk // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol.79. – P.1283-1287.
15. Maddocks O.D., Short A.J., Donnenberg M.S., Bader S, Harrison D.J. Attaching and effacing Escherichia coli downregulate DNA mismatch repair protein in vitro and are associated with colorectal adenocarcinomas in humans // *PLoS One.* – 2009. – Vol.4. – e5517.
16. Malferttheimer P, Megraud F, O'Morain C. et al. Current concepts in the management of H. Pylori infection. The Maastricht 2-2000 consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol.16, №2. – P.167-180.
17. Markaverich B.M., Crowley J., Rodriguez M. et al. Tetrahydrofuran diol stimulation of phospholipase A2, lipoxygenase and cyclooxygenase gene expression and MCF-7 human breast cancer cell proliferation // *Environ Health Perspect.* – 2007, Dec. – Vol.115(12). – P.1727-1731.
18. Martin H.M., Campbell B.J., Hart C.A. et al. Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol.127. – P.80-93.
19. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions // *Arch. Intern. Med.* – 1998. – Vol.158. – P.2200-2211.
20. Milner J.A. Garlic: its anticarcinogenic and antitumor properties // *Nutr. Rev.* – 1996. – Vol.54. – S82-S86z.

21. *Monmany T.* Marshall's hunch // *The New Yorker*. – 1993. – Sep.20. – P.64-72.
22. NIH Consensus Development Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease // *JAMA*. – 1994. – Vol.272. – P.65-69.
23. *Reddy B.S.* Strategies for colon cancer prevention: combination of chemopreventive agents // *Subcell Biochem*. – 2007. – Vol.42. – P.213-225.
24. *Soll A.H.* Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines (Review) // *JAMA*. – 1996. – Vol.275. – P.622-629. published erratum appears in *JAMA*. – 1996. – May 1. – Vol.275. – P.1314.
25. *Steinmetz K.A., Kusbi L.H., Bostick R.M., Folsom A.R., Potter J.D.* Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study // *Am. J. Epidemiol.* – 1994. – Vol.139. – P.1-15.
26. *Sundaram S.G., Milner J.A.* Diallyl disulfide induces apoptosis of human colon tumor cells // *Carcinogenesis*. – 1996. – Vol.17. – P.669-673.
27. *You W.C., Blot W.J., Chang Y.S. et al.* Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1989. – Vol.81. – P.162-164.