

А.П. Кошель, Е.П. Зуева, С.С. Клоков, А.С. Толстых, А.К. Мартынюк, А.З. Азанов

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ ПРИ СОЛИТАРНЫХ ОПУХОЛЯХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

A.P. Koshel, Ye.P. Zuyeva, S.S. Klokov, A.S. Tolstykh, A.K. Martynyuk, A.Z. Azanov

RADIO-FREQUENCY ABLATION IN SOLITARY TUMOURS IN THE EXPERIMENT

ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», г. Северск
ФГБУ «НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга» СО РАМН, г. Томск
ФГБУ КБ – 81 ФМБА России, г. Северск

С целью изучения противоопухолевого и противометастатического действия радиочастотных токов с различным временем экспозиции выполнено экспериментальное исследование на 45 мышах с карциномой легких Льюис. На 10-е сут после перевивки животные были распределены на три группы: контроль – животные с опухолями без воздействий ($n=15$); группа 1 – одномоментное, однократное воздействие двумя электродами ($n=15$); группа 2 – одномоментное, однократное воздействие четырьмя электродами ($n=15$). Продолжительность эксперимента составила 21 сут. Результаты эксперимента показали, что воздействие на первичную опухоль радиочастотными токами с использованием четырех электродов одновременно приводит к достоверному ($p<0,05$) торможению роста первичного опухолевого узла и снижению количества отдаленных метастазов. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения радиочастотной абляции у пациентов с первичными и метастатическими опухолями печени как для лечения опухоли, так и предупреждения отдаленного метастазирования.

Ключевые слова: радиочастотная термоабляция, метастазы рака

The experimental study was performed on 45 mice having Lewis pulmonary carcinoma aimed at studying anti-tumor and anti-metastasis influence of radiofrequency currents with several exposition time. On the 10 day of bandaging, the animals were divided into 3 groups: animals with tumors without influence (control, $n=15$), animals with single influence using 2 electrodes (the 1-st group, $n=15$), animals with single influence using 4 electrodes (the 2-nd group, $n=15$). The experiment duration was 21 days. The experiment results showed that influence of radiofrequency currents using 4 electrodes on primary tumor in one time results in reliable ($p<0.05$) inhibition of primary tumoral node increasing and in increasing number of latest metastases. The data obtained demonstrate perspectivity of using radiofrequency ablation in patients having primary and metastatic tumors of the liver both for tumors therapy and prevention of latest metastasing.

Key words: radio-frequency termoablation, metastatic cancer

УДК 616-031.62-006.6:615.849]-092.9

ВВЕДЕНИЕ

До 30% больных с раком толстой кишки на момент постановки диагноза имеют метастатическое поражение, и в первую очередь – в печени. Более того, от 30% до 55% пациентов, получивших потенциально радикальное лечение по поводу рака толстой кишки, имеют риск прогрессирования заболевания в виде метастазирования в печень. В 25% случаев печень является един-

ственным органом, пораженным метастазами, и в таком случае пациенты могут быть кандидатами на хирургическое лечение [6]

Возможность выполнения радикальных операций у пациентов с первичными и метастатическими опухолями печени до настоящего времени не превышает 10% [10, 14]. При этом среди причин низкой резектабельности не последнее место занимает необходимость значительного расширения объема операции, особенно при наличии

двух и более очагов, что при сомнительной радикальности вмешательства сопряжено со значительным увеличением степени операционного риска у ослабленных онкологических больных.

До настоящего времени единственным способом увеличения продолжительности жизни больных с метастатическим поражением остается хирургическое вмешательство в том или ином объеме. В последние годы арсенал средств воздействия на метастатический очаг расширился, и в первую очередь за счет радиочастотной термоабляции, криодеструкции, лазерной деструкции, электрохимического лизиса и т.д. [4]. При этом уровень 5-летней выживаемости у пациентов, которым был проведено удаление (разрушение) метастатических очагов в печени, составляет в среднем 25%, однако в группах с хорошим прогнозом может достигать 35%–58% [15]. Однако операбельность при метастатических поражениях печени, по данным разных авторов, не превышает 10–15%. Более того, значительное число пациентов имеют противопоказания к резекции печени. Так, не показана резекция печени при множественных билобарных поражениях, когда остается не более 30% органа, при вовлечении магистральных сосудов ворот и внепеченочном распространении процесса. Наконец, противопоказанием к операции является выраженная сопутствующая патология [5, 13, 15].

В настоящее время все большую распространенность получают методы локальной деструкции опухолевых очагов в печени, несмотря на сравнительно короткую историю клинического применения. Точкой приложения их в онкологии являются пациенты с первичным и вторичным поражением печени, почек, легких и костей [18].

Все известные на сегодня методы локальной деструкции можно разделить на химические и физические. К химическим относят алкоголизацию очагов, введение в опухоль гипертонического раствора или цитостатиков.

К физическим методам относят холодовую и тепловую деструкции [22].

К методикам тепловой деструкции относят:

- а) электродистермическую;
- б) микроволновую (коагуляционный некроз, вследствие учащения колебания молекул в опухолевом очаге);
- в) высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (вызывает коллапс капилляров);
- г) интерстициальную лазерную фотокоагуляцию – Nd:YAG-лазером;
- д) радиочастотную абляцию (РЧА).

Метод радиочастотной термоабляции (РЧА), теплового разрушения тканей (от латинского *ablation* – удаление, разрушение действием), является одним из перспективных и малоинвазивных

[2, 17, 20]. Его можно использовать как самостоятельно, так и в комбинации с другими деструктивными, лекарственными и традиционными хирургическими методами лечения опухолевых поражений печени [9, 11, 12].

В хирургию печени РЧА пришла в начале 1990-х гг., будучи впервые примененной J. McGahan и соавт. [21]. Основное ее назначение – чрескожная, лапароскопическая или «открытая» термодеструкция опухолей. В России использование метода РЧА даже с целью деструкции только начинается, и не существует еще сложившегося взгляда на возможности данной методики [8].

Цель настоящего исследования – изучение результатов воздействия радиочастотных токов с различным временем экспозиции в эксперименте на мышах с карциномой легких Льюис.

Задачи исследования: 1) изучить влияние радиочастотных токов на рост первичной опухоли и метастазирование карциномы легких Льюис у мышей в зависимости от способа деструкции; 2) изучить морфологические особенности первичной опухоли карциномы легких Льюис у мышей и метастатических очагов после различных вариантов деструкции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объекта эксперимента были взяты 45 половозрелых мышей-самок линии C57BL/6 массой 19–21 г, конвенциональных, 1-й категории, полученных из отдела экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии СО РАМН (г. Томск). Экспериментальная модель – карцинома легких Льюис (3LL). Опухоль возникла спонтанно как карцинома легких мышей линии C57BL/6 в 1951 г. [19]. Перевивается на 12–14 сут роста, средняя продолжительность жизни животных – 24 дня [7]. Метастазирует гематогенно в легкие практически в 100% случаев. В эксперименте использована перевивка $5-6 \times 10^6$ опухолевых клеток в 0,1 мл физиологического раствора под кожу спины.

Содержание животных осуществлялось в соответствии с Правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [16].

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики», Федеральном законом «О лекарственных средствах» (ст. 36), «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2005).

После выдерживания животных в карантине в течение 10 дней с целью адаптации к условиям вивария мыши были взвешены и равномерно распределены на группы. Карцинома легких перевита подкожно по $5-6 \times 10^6$ клеток в 0,1 мл физиологического раствора [7].

На 10-е сут после перевивки опухоли животные равномерно были распределены в группы и в этот же день проведено воздействие радиочастотными токами.

Всего было сформировано три группы:

1. Контроль – животные с опухолями без воздействий ($n = 15$);
2. Группа 1 – одномоментное, однократное воздействие двумя электродами на 10-е сут развития опухоли ($n = 15$);
3. Группа 2 – одномоментное, однократное воздействие четырьмя электродами на 10-е сут развития опухоли ($n = 15$);

Общая продолжительность эксперимента составила 21 сут.

Радиочастотную термоабляцию проводили с применением опытного образца «Деструктор онкологический» (ДО-01). Аппарат состоит из генератора (мощность – 80 Вт, частота колебаний – 440 кГц) и дополнительных опций (контроль импеданса и контроль температуры), а также перистальтирующего насоса, подающего охлаждающую жидкость (стерильный физраствор) и набора охлаждаемых электродов длиной 15 см с рабочей частью 1 см. Контроль температуры в зоне воздействия осуществляли с помощью термодатчика. Время работы определялось автоматически по достижении заданного импеданса в 350 Ом.

После обработки операционного поля рабочие электроды вводили в опухоль на всю длину его рабочей части, отступая от края опухоли на 3–5 мм. В группе 1 воздействие радиочастотными токами проводилось однократно с помощью двух электродов (рис. 1, а).

В группе 2 однократное воздействие на опухоль осуществляли с помощью четырех электродов одновременно (рис. 1, б).

Воздействие проводилось мощностью 2 Вт при сопротивлении 350 Ом. В ходе манипуляции контролировалась температура тканей, которая составляла 80–100°C. Эффективность лечебных воздействий оценивали на 21-е сут опыта, измеряя массу новообразования и подсчитывая процент торможения роста опухоли (ТРО) по формуле:

$$\text{ТРО} = \frac{A - B}{A} \cdot 100\%, \text{ где } A - \text{средняя масса}$$

опухоли в контрольной группе; B – средняя масса опухоли в опытной группе.

Для определения интенсивности процесса метастазирования использовано несколько показателей: количество метастазов в легких (для каждого животного в группе и среднее значение); площадь метастатического поражения, которую рассчитывают по формуле πr^2 определяя при этом диаметр метастазов.

Частоту метастазирования опухоли вычисляли в процентах по отношению числа животных с метастазами к общему количеству мышей в группе. Индекс ингибирования метастазирования (ИИМ), который позволяет оценить степень метастатического поражения, рассчитывали

$$\text{по формуле [1] ИИМ} = \frac{(A_k \cdot B_k) - (A \cdot B)}{A_k \cdot B_k} \cdot 100\%,$$

где A_k и A – частота метастазирования в лёгкие у мышей контрольной и опытной групп; B_k и B – среднее число метастазов в лёгких в контрольной и опытной группах соответственно

В случае значительного поражения легочной ткани, когда регистрировалось большое количество метастатических узлов, оценивали степень метастатического поражения по шкале (D. Tarin, J.E. Price, 1979), позволяющей дифференцировать тяжесть поражения в зависимости от количества метастазов и их размеров. Выделяли низкую (LCP – low colonization potential: 1-ю степень – <10 узлов и 2-ю степень – от 10 до 30) и высокую (HCP – high colonization potential: 3-я степень >30 узлов, отсутствуют сливные узлы; 4-я степень <100, есть сливные и 5-я степень >100 узлов) степень поражения легких (табл. 1).

По окончании экспериментов мышей умерщвляли, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденные Министерством здравоохранения РФ.

Обработка полученных результатов проведения с использованием непараметрических критериев Вилкоксона–Манна–Уитни (U) и углового преобразования Фишера ϕ [3].

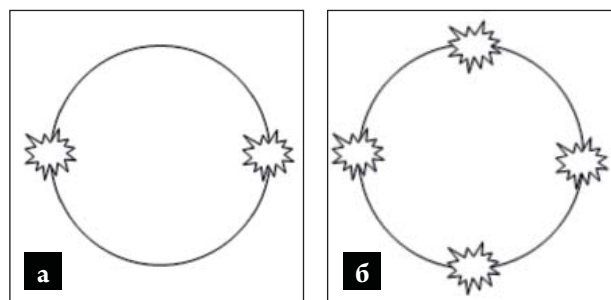


Рис. 1. Схема расположения электродов по отношению к опухоли в группах 1(а) и 2(б) (описание в тексте)

Таблица 1
Степень метастатического поражения легких
в зависимости от количества и размера метастазов
(Tarin D., Price J.E., 1979)

Степень поражения	Количество метастазов и их диаметр
0	Метастазы отсутствуют
LCP-1	Меньше 10 шт. с диаметром, не превышающим 1 мм
LCP-2	От 10 до 30 шт., причем некоторые из них размерами больше 1мм
HCP-3	Больше 30 шт. разного размера, однако нет сливных
HCP-4	Тяжелое поражение легочной ткани, менее 100 шт.
HCP-5	Массивное поражение легочной ткани, более 100 шт., наличие сплошных опухолевых узлов

РЕЗУЛЬТАТЫ

У мышей контрольной группы (без воздействий) объём опухоли закономерно повышался на протяжении всего эксперимента.

В группе 1 (основной) обнаружена тенденция к уменьшению массы опухолевого узла в 1,5 раза по сравнению с контролем. Процент торможения роста опухоли составил 33%. Частота метастазирования, количество и площадь метастазов в данной группе достоверно не отличались от таковых в контроле, при этом 37,5% мышей имели более высокую (третью) степень поражения, тогда как в контроле этот показатель составил 8,3% (табл. 2, 3).

В группе 2 применение деструктора вызвало достоверное торможение опухолевого роста

(65%), а масса опухоли уменьшилась в 2,9 раза. Кроме того, в данной группе отмечалось снижение количества метастазов в легких – в 1,6 раза по сравнению с аналогичными значениями в контроле. В 2,6 раза уменьшилась площадь метастазов. Все животные имели лёгкую (первую и вторую) степень метастатического поражения, индекс ингибирования метастазирования составил 38% (табл. 2, 3).

Объём опухоли у животных в обеих основных группах на 7-е сут имел выраженную тенденцию к уменьшению. При этом наиболее существенно он уменьшился в группе 2, в которой отмечались лишь некротические участки на месте расположения опухоли. Несмотря на то, что на 21-е сут после трансплантации опухоли её объём в обеих экспериментальных группах вновь стал увеличиваться, он всё ещё статистически значимо отличался от контроля (рис. 2).

В группе 2 применение деструктора вызвало достоверное торможение опухолевого роста (65%), а масса опухоли уменьшилась в 2,9 раза. Кроме того, в данной группе отмечалось снижение количества метастазов в легких – в 1,6 раза по сравнению с аналогичными значениями в контроле. В 2,6 раза уменьшилась площадь метастазов. Все животные имели лёгкую (первую и вторую) степень метастатического поражения, индекс ингибирования метастазирования составил 38% (табл. 2, 3).

Объём опухоли у животных в обеих основных группах на 7-е сут имел выраженную тенденцию к уменьшению. При этом наиболее существенно он уменьшился в группе 2, в которой отмечались лишь некротические участки на месте расположения опухоли. Несмотря на то, что на 21-е сут после трансплантации опухоли её объём в обеих экспериментальных группах вновь стал увеличиваться, он всё ещё статистически значимо отличался от контроля (рис. 2).

Таблица 2
Влияние радиочастотных токов на развитие карциномы легких Льюис в основной
и контрольной группах

Группа наблюдения, количество введений (число мышей)	Масса опухоли ($X \pm m$), (г)	Торможение роста опухоли (%)	Частота метастазирования, (%)	Количество метастазов на 1 мышь ($X \pm m$)	Площадь метастазов на 1 мышь ($X \pm m$), (мм ²)	ИИМ, (%)
Контроль (n=15)	2,36 $\pm$ 0,35	–	100	22,58 $\pm$ 3,55	17,99 $\pm$ 5,46	–
Деструкция, режим № 1 (n=15)	1,57 $\pm$ 0,25	33	100	24,38 $\pm$ 2,96	21,61 $\pm$ 7,74	–8
Деструкция, режим № 2 (n=15)	0,82 $\pm$ 0,13*	65	100	14,00 $\pm$ 2,62**	7,02 $\pm$ 1,99	38

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с группой контроля; ** $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Таблица 3

Влияние радиочастотных токов на тяжесть метастатического поражения в основной и контрольной группе

Группа наблюдения	Степень поражения легких метастазами (%)					
	Нет метастазов	LCP		HCP		
		1	2	3	4	5
Контроль (n=15)	0	16,7	75	8,3	0	0
Деструкция, режим №1, (n=15)	0	25	37,5*	37,5*	0	0
Деструкция, режим № 2, (n=15)	0	33,3	66,7	0	0	0

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

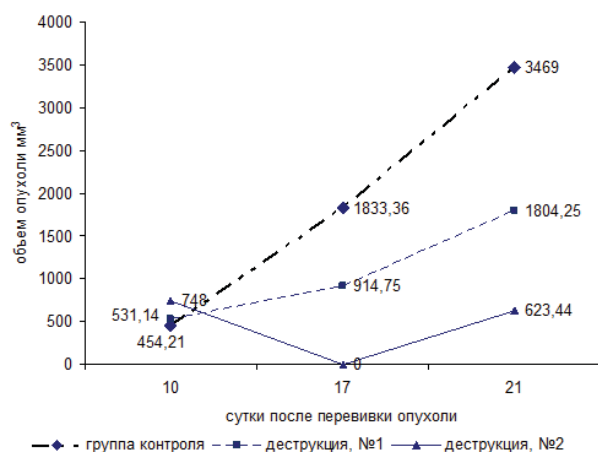


Рис. 2. Динамика роста объема опухоли в зависимости от способа деструкции (описание в тексте)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что воздействие на первичную опухоль радиочастотными токами с использованием четырех электродов одновременно приводит к достоверному торможению роста первичного опухолевого узла и снижению количества отдаленных метастазов. Полученные данные позволяют нам говорить о перспективности применения РЧА у пациентов с первичными и метастатическими опухолями печени в плане как лечения опухоли, так и предупреждения отдаленного метастазирования. Однако небольшое количество наблюдений требует проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Архипов С.А., Юнкер В.М. Изменение интенсивности метастазирования в легкие перевиваемых опухолей мышей в зависимости от величины перевивочной дозы опухолевых клеток // Исследование по индукции и метастазированию опухолей у экспериментальных животных. – Новосибирск, 1984. – С. 14–32.
- Вишневский В.А., Федоров А.В., Ионкин Д.А. и др. Осложнения радиочастотной термоабляции злокачественных новообразований печени // Хирургия. – 2010 – №2. – С. 18 – 29.
- Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л., 1978. – 193 с.
- Набережнев Д.И. Радиочастотная термоабляция в комбинированном лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печень (экспериментально-клиническое исследование) / Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Воронеж, 2009. – 24 с.
- Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. – М.: Практическая медицина, 2005. – 312 с.
- Поляков А.Н. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печени: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с.
- Софьина З.П. и др. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. – М.: Медицина, 1980. – 296 с.
- Федоров В.Д., Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Корняк Б.С., Икрамов Р.З., Гаврилин А.В., Щеголев А.И., Сергеева О.Н., Ионкин Д.А., Тарасюк Т.И. Использование аппарата радиочастотной абляции при резекции печени // Хирургия. 2004. – № 5. – С. 21–25.
- Beaugrand M., N'kontchou G., Seror O., et al. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma // Semin Liver Dis. – 2005. – 25(2). – P. 201–211.
- Bilchik A.J., Wood T.F., Allegra D.P. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: lessons learned // Oncologist. – 2001. – 6. – P. 24–33.
- Bloomston M., Binitie O., Fraiji E. et al. Transcatheter arterial chemoembolisation with or without radiofrequency ablation in the management of patients with advanced hepatic malignancy // Am. Surg. – 2002. – V. 68. – P. 827–831.
- Buscarini L., Buscarini E., Di Stasi M. et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation combined with transcatheter arterial embolization in the treatment of large hepatocellular carcinoma. // Ultraschall Med. – 1999. – V. 20 (2). – P. 47–53.
- Clavien P.-A., Petrowsky H. et al. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. N Engl. J Med. – 2007. – Vol. 356. – № 15. – P. 1545–59.

14. Curley S.A., Izzo F., Delrio P., et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients // Ann Surg. – 1999. – V. 230[1]. – P. 1–8.
15. Eddie K. Abdalla, Rene Adam et el. Improving Respectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. Annals of Surgical Oncology. – V. 13(10). – P. 1271–1280.
16. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 51 p.
17. Iannitti D.A. Hepatic radiofrequency ablation // Arch. Surg. – 2002. – Vol. 137. – P. 422–426.
18. Lee M.E., Curley S.A., Tanabe K.K. Radiofrequency ablation for cancer // Springer-Verlag, New York, Inc. – 2004. – 307 p.
19. Mayo J.G. Biological characterization of the subcutaneously implanted Lewis lung tumor // Cancer Chemother. Rep. – 1972. – V. 3. – № 1. – P. 325–330.
20. McGahan J.P., Brock J.M., Tesluk H., Gu W.Z., et al. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model // J Vasc Interv Radiol. – 1992. – V. 3[2]. – P. 291–297.
21. McGahan J.P., Browning P.D., Brock J.M., Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. Invest Radiol 1990; 25: 267–270
22. Steeves R.A. Hypertermia in cancer therapy: where are we today and where are we going? // Bull NY Acad Med. – 1992. – V. 68. – P. 341–350.

REFERENCES

1. Arkhipov S.A., Yunker V.M. Changing intensity of metastasizing into lungs of mice' neoplasms in dependence on quantity of neoplastic cells dose. In: Study on induction and metastasizing of neoplasms in experimental animals. Novosibirsk, 1984. Pp. 14–32 (in Russian).
2. Vishnevski V.A., Fedorov A.V., Ionkin D.A. et al. Surgery, 2010, №2, Pp. 18–29 (in Russian).
3. Goubler Ye.V. Calculating methods of analysis and recognizing pathologic processes. Leningrad, 1978, 193 p. (in Russian).
4. Naberezhnev D.I. Radiofrequency thermoablation in combined therapy of patients with metastases of colorectal cancer into the liver (experimental-clinical study). Author. dis. cand. med. sci. Voronezh, 2009, 24 p. (in Russian).
5. Patyutko Yu.I. Surgical treatment of malignant tumors of the liver. In: Practical medicine, Moscow, 2005, 312 p. (in Russian).
6. Polyakov A.N. Combined treatment of colorectal cancer metastases into the liver. Author. dis. cand. med. sci. Moscow, 2009, 26 p. (in Russian).
7. Sofiyina Z.P. et al. Experimental assessment of anti-tumour drugs in USSR and USA. Moscow, Meditsina Publ., 1980, 296 p. (in Russian).
8. Fedorov V.D., Vishnevski V.A., Kybyshkin V.A. et al. Using radiofrequency ablation device in resection of the liver. Surgery, 2004, №5, Pp. 21–25 (in Russian).
9. Beaugrand M., N'kontchou G., Seror O. et al. Semin. Liver Dis., 2005, 25(2), Pp. 201–211.
10. Bilchik A.J., Wood T.F., Allegra D.P. Oncologist, 2001, 6, Pp. 24–33.
11. Bloomston M., Binitie O., Fraiji E. et al. Am Surg, 2002, Vol. 68, Pp. 827–831.
12. Buscarini L., Buscarini E., Di Stasi M. et al. Ultraschall Med., 1999, Vol. 20 (2), Pp. 47–53.
13. Clavien P.-A., Petrowsky H. et al. N Engl J Med., 2007, Vol 356, №15, p. 1545–59.
14. Curley S.A., Izzo F., Delrio P., et al. Ann Surg, 1999, Vol. 230, N1, Pp. 1–8.
15. Eddie K. Abdalla, Rene Adam et el. Annals of Surgical Oncology, Vol. 13(10). Pp. 1271–1280.
16. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 51 p.
17. Iannitti D.A. Arch. Surg, 2002, Vol. 137, Pp. 422–426.
18. Lee M.E., Curley S.A., Tanabe K.K. Radiofrequency ablation for cancer. Springer-Verlag, New York, Inc. – 2004. – 307 p.
19. Mayo J.G. Cancer Chemother. Rep., 1972, Vol. 3, № 1, Pp. 325–330.
20. McGahan J.P., Brock J.M., Tesluk H., Gu W.Z., et al. J Vasc Interv Radiol., 1992, Vol. 3[2], Pp. 291–297.
21. McGahan J.P., Browning P.D., Brock J.M., Tesluk H. Invest Radiol, 1990, Vol. 25, Pp. 267–270.
22. Steeves R.A. Bull NY Acad Med., 1992, Vol. 68, Pp. 341–350.

Поступила в редакцию 20.12.2013

Утверждена к печати 10.02.2014

Авторы:

Кошель Андрей Петрович – д-р мед. наук, профессор, главный врач ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», г. Северск.

Зуева Елена Петровна – д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией онкофармакологии ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» СО РАМН, г. Томск.

Клоков Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, зам. гл. врача по лечебной работе ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», г. Северск.

Толстых Александр Семенович – директор ООО «Фирма АСТ», г. Томск

Мартынюк Алексей Константинович – врач-ординатор хирургического отделения №3, ФГБУЗ КБ №81 ФМБА России, г. Северск.

Азанов Артур Закирханович – заочный аспирант кафедры хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Контакты:

Кошель Андрей Петрович тел. (раб.): 8(3823) 56-42-65, e-mail: apk@gastro.tomsk.ru