

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Канд. техн. наук, доц. МИНЧЕНЯ В. Т.,
магистрант БОБРОВСКАЯ А. И., врач-онколог ЧИЖД. В.*

*Белорусский национальный технический университет,
РНПЦ ОМР имени Н. Н. Александрова*

Среди причин смерти людей в развитых странах злокачественные заболевания занимают 2-е место. Ежегодно в мире заболевают онкологическими заболеваниями более 10 млн человек (по данным International Agency for Research on Cancer, IARC). Поэтому в мире проводятся работы по поиску новых методов лечения этих заболеваний.

Современная терапия опухолей требует специализированных знаний, дорогостоящих аппаратов лучевой терапии, разнообразных химиотерапевтических и других средств. Радикальное лечение злокачественных новообразований осуществляется с помощью хирургического вмешательства, лучевой, химио- или гормонотерапии. Однако наряду с традиционными методами лечения онкологических заболеваний все более прочную позицию занимает иммунотерапия, т. е. биологическая терапия. В качестве модификаторов биологических ответов применяются различные физико-химические воздействия: воздействие магнитных полей, электромагнитные излучения высокой и сверхвысокой частоты, лазерное излучение, управляемая гипертермия, искусственная гипергликемия и др. Разрабатываются также методы сочетанного применения двух и более способов, повышающих эффективность лучевого воздействия или уменьшающих побочные эффекты химио- и радиотерапии. Сегодня ученые многих стран активно изучают возможность использования в качестве противоопухолевого агента ультразвукового излучения.

В Лаборатории анизотропных структур Академии наук СССР под руководством А. К. Бурова проводились исследования влияния ультразвука с высокой интенсивностью в параллельном пучке на раковые опухоли [1–3]. Кро-

ликам прививалась карцинома Брауна – Пирс, отличающаяся высокой злокачественностью. Кролики, не подвергавшиеся лечению, погибали от метастазов через 25–30 дней, даже если яичко, в которое вводилась опухолевая взвесь, удалялось через 1 ч. На 8–11-й день после прививки производилось однократное облучение опухоли ультразвуком с интенсивностью в параллельном пучке 100–200 Вт/см² и частотой 1,5 МГц в течение 1–2 с. Термические эффекты при таком времени воздействия были исключены. Кавитационные эффекты также отсутствовали, что подтверждается отсутствием окислительных процессов при облучении неорганических и органических веществ. Помимо непрерывного применялось импульсное облучение с длительностью импульсов 0,4 мс и периодом их повторения 1,6 мс. Длительность облучения составляла в этом случае 1–5 с, а интенсивность повышалась до 400 Вт/см². В лаборатории были созданы сверхмощные кварцевые преобразователи, позволяющие получать в параллельном пучке площадью до 50 см² интенсивность до 350 Вт/см² в непрерывном режиме и до 550–600 Вт/см² – в импульсном режиме.

В 60–80 % случаев опухоль рассасывалась или подвергалась рубцовому перерождению в течение нескольких месяцев. При этом исчезали метастазы, не подвергавшиеся действию ультразвука и имевшие во многих случаях объем, превышающий объем первичной опухоли. В качестве примера на рис. 1 приведены фотографии кролика с метастазом в глазу до и после ультразвукового воздействия.

В [4–7] описывается метод лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (аденомы простаты) и рака предстательной железы с помощью воздействия фокусиру-

ванного ультразвука высокой интенсивности (ФУВИ, HIFU, High-Intensity Focused Ultrasound).



Рис. 1. Рассасывание и рубцовое перерождение метастаза карциномы Брауна – Пирс в глазу у кролика после ультразвукового воздействия

Схема выполнения этой процедуры приведена на рис. 2. Зонд для абляции состоит из диагностического преобразователя, используемого для визуализации предстательной железы (рис. 2а), и терапевтического преобразователя (рис. 2б). Операция выполняется в положении на правом боку под спинальной анестезией. Через прямую кишку устанавливается датчик, излучающий высокоинтенсивные, сходящиеся ультразвуковые волны. В определенной точке, в которой происходит фокусирование лучей, повышается температура (от 85 до 100 °С), разрушающая клетки, и возникает эффект кавитации. Зона разрушения при каждом воздействии – 24 мм по высоте и менее 2 мм в диаметре. Повторяя импульсы и перемещая датчик, специалист последовательно разрушает всю ткань предстательной железы с опухолью (для этого требуется примерно 400–600 импульсов). Процедура занимает около 2–3 ч.

HIFU-терапия показана больным с локализованным раком простаты стадии T1–T2, которым не может быть проведена радикальная простатэктомия (по возрасту, соматическому

статусу) или в случае отказа больного от оперативного вмешательства по тем или иным причинам. Методика также может использоваться у больных с местным рецидивом после наружной лучевой терапии и радикальной простатэктомии.

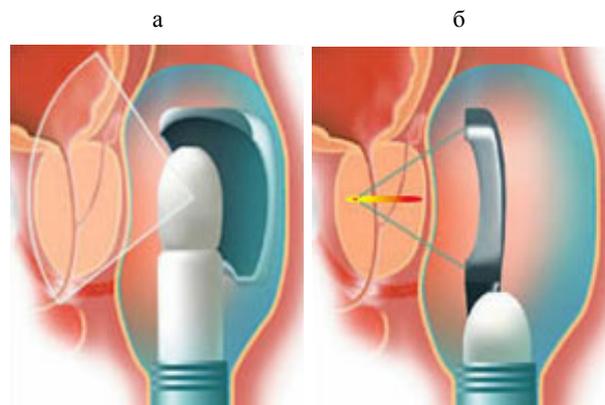


Рис. 2. Схема трансректальной абляции простаты

Непосредственно после воздействия агрессивных ультразвуковых лучей развивается отек ткани предстательной железы за счет некроза, что требует постоянного дренирования мочевого пузыря на период в среднем 7 дней. Для этого в мочевой пузырь устанавливается по уретре катетер или в некоторых случаях ставится цистостома.

К преимуществам данного метода относятся:

- малоинвазивный характер вмешательства;
- возможность терапевтического воздействия за один сеанс;
- отсутствие большого числа побочных эффектов и осложнений;
- короткий период госпитализации;
- возможность излечения.

При необходимости можно осуществлять повторное вмешательство как после HIFU, так и после других методов лечения (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия).

Опыт показывает, что не всем больным может применяться HIFU-терапия. Из противопоказаний следует отметить большие размеры предстательной железы – более 60 см³. У этих больных, несмотря на предварительную трансуретральную резекцию (ТУР) (удаление) простаты, очень сложно добиться радикальности. Также при наличии камней в простате HIFU-терапия будет нерадикальной в связи с невозмож-

ностью прохождения лучей через «твердые» ткани. Однако предварительная ТУР более чем в 70 % позволяет избавиться от акустически твердых участков в простате.

Технология коагуляции опухолей под воздействием фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (ФУ-МРТ, MRgFUS, Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound) применяется и для неинвазивной абляции миомы и фибромы матки, а также фибroadеномы молочной железы, например с помощью системы для лечения опухолей ExAblate-2000, разработанной компанией InSightec (рис. 3) [8]. Процедура безболезненна, позволяет сохранить репродуктивную функцию у больных миомой матки и избежать гистерэктомии (удаления матки).

При ФУ-МРТ импульс ультразвука, вызывающий точечный нагрев в фокусе в среднем до 60–70 °С, имеет продолжительность 10–12 с. При этом происходит гибель ткани за счет нарушения третичной структуры и денатурации белков, а также дегидратации, функциональных и структурных нарушений клеток. Кроме того, повреждаются мелкие сосудистые структуры и разрушаются коллагеновые волокна. При этом на окружающие ткани не оказывается вредного воздействия.

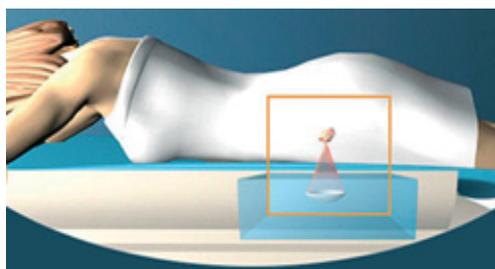


Рис. 3. Система для неинвазивного лечения опухолей ExAblate-2000

Операция абляции опухолей фокусированным ультразвуком (ФУ) с магнитно-резонансной томографией (ФУ-МРТ) точно контролируется посредством магнитно-резонансного сканирования и термометрии. Базируясь на получаемых с помощью МРТ термометрических данных, показывающих в реальном времени распределения энергии по всему объему опухоли, система ExAblate-2000 способна подстраиваться под специфические характеристики ткани в каждой точке воздействия. В ходе процедуры постоянно отслеживаются основные параметры жизнедеятельности пациентки. По окончании операции пациентке внутривенно вводится контрастное вещество и производится контрольная МРТ для визуализации внутриопухолевого образования «зоны без перфузии».

Метод ФУ-МРТ особенно эффективен для лечения миомы матки вследствие лучшего поглощения теплоты тканью миомы, а разница в перфузии (протекание крови через сосуды какого-либо органа) крови в миоматозном узле по сравнению с нормальным миометрием обеспечивает избирательность воздействия и безопасность ФУ-МРТ для окружающих тканей.

Кроме лечения миомы матки, метод ФУ-МРТ с успехом применяется для абляции узловых форм аденомиоза и фибroadеномы молочной железы. Продолжаются клинические испытания ФУ-МРТ для лечения опухолей головного мозга, простаты, рака молочной железы и метастатических опухолей печени и костей.

В [9] исследовалась чувствительность нормальных и раковых клеток к ультразвуку *in vitro*. Клетки подвергались воздействию ультразвука с интенсивностью 0,33 Вт/см² и частотой 20 кГц в течение периода до 4 мин. После этого исследовались жизнеспособность клеток путем их окрашивания трипановым синим, скорость синтеза ДНК и белков с помощью олигонуклеотидов и аминокислот, меченых тяжелым водородом, и эффективность клонирования клеток.

Результаты исследований показывают, что нормальные клетки являются слабо восприимчивыми к инсонификации (воздействие ультразвука на протяжении 4 мин вызывает подавление жизнеспособности клеток на 12–20 %), в то

время как клетки меланомы и карциномы груди обладают повышенной чувствительностью (их жизнеспособность подавляется на 55–65 % после 1 мин воздействия и почти на 90 % – после 4 мин).

В [10] исследовалось влияние ультразвука с пиковой интенсивностью $0,75 \text{ Вт/см}^2$ и частотой 150 кГц на пролиферацию клеток Т-лимфомы мыши. Частота звука была выбрана таким образом, чтобы обеспечить наивысшую интенсивность индуцированных кавитацией сонохимических реакций, и подбиралась путем исследования интенсивности сонолюминесценции в растворе люминола. Температура в ходе исследования поддерживалась на постоянном уровне, чтобы исключить влияние термических эффектов на клетки. Длительность инсонификации составляла от 10 до 15 мин. После инсонификации клетки культивировались в инкубаторе на протяжении 48 ч с периодическим подсчетом числа жизнеспособных клеток.

В результате установлено, что в контрольной группе клеток, не подвергавшейся инсонификации, число жизнеспособных клеток после 24 ч инкубации увеличилось примерно в 2,5 раза, в то время как в группе клеток, подвергнутой инсонификации на протяжении 15 мин, число жизнеспособных клеток за соответствующий период уменьшилось примерно в 13,5 раза, т. е. произошло подавление пролиферации. Апоптоз клеток был подтвержден путем электрофореза молекул ДНК, извлеченных из раковых клеток, в агарозном геле. При электрофорезе ДНК клеток, инкубированных на протяжении 2 ч, наблюдалось характерное чередование полос (лэддер) полинуклеотидов с различным числом пар основания, возникших в результате расщепления ДНК. Апоптоз также был подтвержден путем наблюдения активации фермента каспаза-3 по смещению пика флуоресцентного спектра специального агента, подвергаемого гидролизу этим ферментом.

В [11] исследовалось влияние высокочастотного ультразвука средней интенсивности с параметрами, типичными для физиотерапевтических применений ($I_{SATA} = 2,28 \text{ Вт/см}^2$; $f = 1 \text{ МГц}$), на субкутанную меланому мыши. Опухоль подвергалась воздействию ультразвука на протяжении 1–3 мин, после чего исследо-

валась ее перфузия с помощью энергетического доплеровского сканирования с применением контрастного агента.

До инсонификации объем аваскулярной (лишенной сосудов) области опухоли составлял около 7 %. После инсонификации на протяжении 3 мин объем аваскулярной области увеличился до 82 % (рис. 4). При этом перфузия окружающих нормальных тканей не была нарушена. Гистологический анализ инсонифицированных опухолей показал, что воздействие ультразвука вызвало разрушение стенок кровеносных сосудов опухоли, в результате чего возникли геморрагия, закупорка сосудов и последующий тромбоз. Количество раковых клеток снизилось, а в областях закупорки и тромбоза наблюдался некроз клеток.

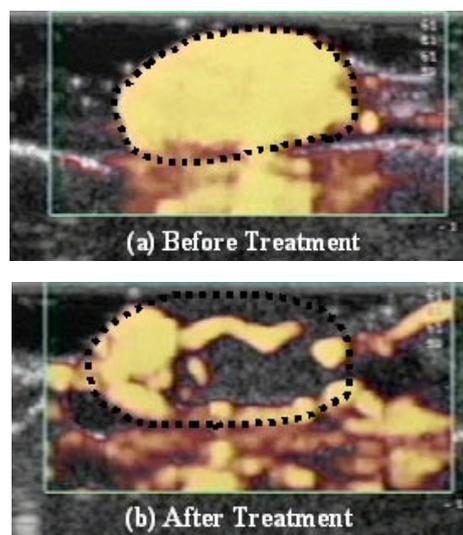


Рис. 4. Изображения подкожной меланомы мыши, полученные ультразвуковым энергетическим доплеровским картированием, до и после лечения

В [12] исследовалось комбинированное воздействие низкочастотного ультразвука с частотой 40 кГц и фокусированного высокочастотного ультразвука с частотой 566 кГц на мышечную ткань свиньи *in vitro*. Интенсивность низкочастотного ультразвука составляла $1,1 \text{ Вт/см}^2$, пиковая интенсивность высокочастотного ультразвука – 260 Вт/см^2 . Интенсивность высокочастотного ультразвука была ниже порога кавитации, что подтверждается отсутствием субгармоник в акустическом спектре, записанном с помощью гидрофона. Интенсивность низкочастотного ультразвука была

выше порога кавитации. Производилось как комбинированное воздействие, так и воздействие без применения низкочастотного ультразвука. Для сравнения также было выполнено озвучивание ткани высокочастотным ультразвуком с частотой 566 кГц и интенсивностью 450 Вт/см² (выше порога кавитации).

Анализ продольного сечения ткани показал, что поперечный размер очага повреждения при комбинированном воздействии увеличился по сравнению со случаем воздействия высокочастотным ультразвуком с интенсивностью 260 Вт/см² в два раза, а продольный размер – в 1,4 раза. При этом очаг поражения имел форму, симметричную относительно фокальной плоскости. В случае воздействия высокочастотным ультразвуком с интенсивностью 450 Вт/см² очаг поражения имел форму, асимметричную относительно фокальной плоскости, и смещался в направлении преобразователя.

В [13] описаны технология акустического капельного парообразования (acoustic droplet vaporization, ADV) и ее применение в минимально инвазивной ультразвуковой хирургии. В основу технологии положено использование капель додекафторпентана (DDFP), заключенных в альбуминовую оболочку. При комнатной температуре капли находятся в жидком состоянии, а при введении в организм человека они становятся перегретыми (superheated), так как DDFP имеет температуру кипения 29 °С. Испарению капель препятствует альбуминовая оболочка, поэтому они остаются в жидком состоянии даже при температуре тела человека. При воздействии на перегретые капли внешних возмущений, в частности акустической энергии, происходит образование газовых пузырьков, имеющих размеры в 5–6 раз больше, чем исходные капли. Этот процесс называется ADV.

Образовавшиеся пузырьки используются для терапевтической эмболизации, в частности для блокировки кровоснабжения опухолей и остановки кровотечений. Капли DDFP вводятся внутривенно в организм пациента и достигают с кровотоком подлежащего эмболизации сосуда. Здесь они подвергаются воздействию фокусированного ультразвука, которое вызывает процесс ADV. Образовавшиеся в ре-

зультате ADV пузырьки вызывают газовую эмболию сосуда.

Интенсивность ультразвука, необходимая для осуществления ADV, существенно ниже интенсивностей, необходимых для создания необратимых изменений в биологических тканях, поэтому можно не опасаться воздействия ультразвука на ткани, окружающие область эмболизации, в результате респираторного движения.

В [14] описана технология неинвазивного разрушения мягких биологических тканей путем их гомогенизации за счет кавитационных эффектов. Эта технология получила название гистотрипсии (*histos* – ткань + *tripsis* – растирание, раздробление). Исследователи производили инсонификацию миокарда свиньи *in vitro* последовательностью ультразвуковых импульсов. Каждый период воздействия состоял из двух последовательных импульсов: первичного с амплитудой давления 22 МПа ($I_{SPPA} \approx 40$ кВт/см²) и вторичного – с меньшей амплитудой. В первой серии экспериментов частота повторения импульсов поддерживалась постоянной (0,33 кГц) и варьировалась амплитуда давления вторичного импульса в фазе разрежения (от нуля до 22 МПа). В результате было установлено, что оптимальное, с точки зрения степени гомогенизации, значение амплитуды составляет 6,9 МПа. Во второй серии экспериментов значение амплитуды поддерживалось равным 6,9 МПа, а частота повторения импульсов варьировалась от 0,07 до 3,1 кГц.

Гистологическое исследование инсонифицированных образцов показало, что при варьировании как амплитуды давления вторичного импульса, так и частоты повторения импульсов наблюдаются макро- и микроскопические изменения в структуре ткани, характер которых существенно зависит от конкретных значений параметров. При низких значениях частоты повторения импульсов наблюдалась гомогенизация значительных объемов ткани. При этом при ирригации инсонифицированных областей в окружающей ткани образовывалась полость правильной формы с гладкими стенками, что свидетельствует о нарушении связи гомогената с окружающей тканью. При увеличении частоты повторения импульсов возникали области

термического некроза, а при достаточно большой частоте термические эффекты принимали решающее значение. При этом область поражения сохраняла свою связь с окружающими тканями. Была также показана возможность гоменизации тканей с повышенной жесткостью, в частности миокарда, подвергшегося радиочастотной абляции.

Применяется ультразвук и в качестве модификатора радиотерапии. Отмечено, что радиосенсибилизирующим влиянием может обладать ультразвук с частотой 0,8–1 МГц и интенсивностью 1–2 Вт/см². В настоящий момент в ГУ РНПЦ ОМР имени Н. Н. Александрова под руководством докт. мед. наук, проф. Н. И. Крутиной проводятся исследования и эксперименты на животных (крысах) по совместному воздействию низкочастотного ультразвука и ионизирующего излучения на лечение злокачественных новообразований [15].

Исследования *in vivo* проводят на белых беспородных крысах массой тела 120–170 г, которым подкожно в пахово-бедренную область перевивают по 0,5 мл опухолевой взвеси штаммов саркомы М-1 либо альвеолярного рака печени РС-1 (рис. 5). По достижении опухолью размера 1,0–1,5 см начинают экспериментальное воздействие. Животных разделяют на три группы. Первая опытная группа – животные, подвергающиеся радиационному воздействию в режиме РОД 5 Гр, 4 фракции, СОД 20 Гр (1-я опытная с ЛТ); вторая опытная группа – животные, подвергающиеся радиационному воздействию в режиме РОД 5 Гр, 4 фракции, СОД 20 Гр в условиях ультразвуковой модификации перед каждым сеансом лучевой терапии с интенсивностью 2,0 Вт/см² и рабочей частотой преобразователя 22–23 кГц в течение 3 мин (2-я опытная с УЗ + ЛТ); третья группа – контрольная (без какого-либо воздействия). Ультразвуковое воздействие (УЗ) и лучевую терапию (ЛТ) проводят в условиях общей анестезии с использованием 0,005%-го раствора фентанила 0,1 мл и 0,25%-го раствора дроперидола 0,2 мл на одно животное на сеанс, что обеспечивает длительность сна крысы около 20 мин. Во время воздействия животных фиксируют к деревянным подставкам. Лучевую терапию проводят контактным методом на аппарате

MicroSelectronHDR (гамма-излучение ¹⁹²Ir) с использованием трехпроводникового аппликатора. В последующий период наблюдения производят измерение размеров опухоли три раза в неделю.



Рис. 5. Исследование совместного воздействия низкочастотного ультразвука и ионизирующего излучения на злокачественные новообразования

Контрольная группа с перевитым опухолевым штаммом М-1 морфологически представляет собой полиморфноклеточную, густоклеточную мезенхимальную опухоль (саркома) солидно-альвеолярного строения, G3. Поля некроза занимают до 30 % площади среза опухоли. Некрозы центральной локализации, преимущественно геморрагического типа, ишемического характера. Дистрофические изменения клеток выражены слабо. В опухолевых образцах фокусы некроза локализуются преимущественно по краю опухоли. Некроз фибриноидного типа, с лейкоцитарной инфильтрацией. Признаки дистрофии клеток выражены более значительно. ПТИ опухолей соответствует II степени. Площадь некроза в опухолевых образцах 1-й опытной группы составила 44 %. В опухолевых образцах 2-й опытной группы отмечено некоторое увеличение площади некроза (47,5 %).

Увеличение средней продолжительности жизни животных в 1-й опытной группе составило 162,5 % по сравнению с контролем, во 2-й опытной группе – 283,1 % по сравнению с контролем и 45,9 % по сравнению с 1-й опытной группой. Средний прирост опухоли в 1-й опытной группе составил $0,340 \pm 0,093$ мл/2 дня, во 2-й опытной группе – $0,050 \pm 0,038$ мл/2 дня, в контрольной группе – $3,602 \pm 0,805$ мл/2 дня.

Торможение опухолевого роста у животных в 1-й опытной группе составило 87,0 % по сравнению с контролем, во 2-й опытной группе – 97,54 % по сравнению с контролем и 81,06 % по сравнению с 1-й опытной группой. Эпителиит 0 и 3-й степеней отмечался в 1-й опытной группе, 0 степени – во 2-й опытной группе. Выявлена активация процессов перекисного окисления липидов и угнетение показателей антиоксидантной системы ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали эффективность применения ультразвука в качестве самостоятельного средства воздействия на злокачественные опухоли, а также использование его в комбинации с другими противоопухолевыми агентами.

2. Однако недостаточно изучено сочетанное воздействие ультразвука и радиационного излучения на злокачественные новообразования и механизмы радиосенсибилизирующего действия низкочастотного ультразвукового излучения.

3. Отсутствует алгоритм управления кольцевыми волноводами для обеспечения управляемого воздействия колебаний на кожные злокачественные образования с целью их локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руденко, О. В. Нелинейные волны: некоторые биомедицинские приложения / О. В. Руденко // Успехи физических наук. – 2007. – Т. 177. – С. 374–383.

2. Буров, А. К. Воздействие ультразвуковых колебаний высокой интенсивности на злокачественные опухоли у животных и человека / А. К. Буров, Г. Д. Андреевская // ДАН СССР. – 1956. – Т. 106. – С. 445–448.

3. Буров, В. А. Нелинейный ультразвук: разрушение микроскопических биоконплексов и нетепловое воздействие на злокачественную опухоль / В. А. Буров, Н. П. Дмитриева, О. В. Руденко // Доклады РАН. – 2002. – Т. 383. – С. 401–404.

4. Beerlage, H. P. Alternative therapies for localized prostate cancer / H. P. Beerlage // Curr. Urol. Rep. – 2003, Jun. – Vol. 4, No 3. – P. 216–220.

5. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma / H. P. Beerlage [et al.] // Eur. Urol. – 2000, Jan. – Vol. 37, No 1. – P. 2–13.

6. Uchida, T. Minimally invasive therapy for bladder and prostate cancer / T. Uchida, M. Otori, S. Egawa // Gan To Kagaku Ryoho. – 2001, Aug. – Vol. 28, No 8. – P. 1094–1098.

7. Result of transrectal focused ultrasound for treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA $\leq 10\text{ng/ml}$) / L. Poissonnier [et al.] // Prog. Urol. – 2003, Feb. – Vol. 13, No 1. – P. 60–72.

8. Transcutaneous high-intensity focused ultrasound and irradiation: an organ-preserving treatment of cancer in a solitary testis / S. Madersbacher [et al.] // Eur. Urol. – 1998. – Vol. 33, No 2. – P. 195–201.

9. Lejbkowitz, F. Distinct sensitivity of normal and malignant cells to ultrasound in vitro / F. Lejbkowitz, S. Salzberg // Environmental Health Perspective. – 1997. – Vol. 105, Supplement 6. – P. 1575–1578.

10. Consideration on suppression of cancer cell proliferation by ultrasound exposure using sonochemical and biological measurements / A. Watanabe [et al.] // Journal of Physics: Conference Series. – 2004. – Vol. 1. – P. 210–215.

11. The antivasular action of physiotherapy ultrasound on murine tumors / A. K. W. Wood [et al.] // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2005. – Vol. 31. – P. 1403–1410.

12. Cavitation-enhanced ultrasound thermal therapy by combined low- and high-frequency ultrasound exposure / H.-L. Liu [et al.] // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2006. – Vol. 32. – P. 759–767.

13. A.H. Lo. Acoustic droplet vaporization: strategies for control of bubble generation and its application in minimally invasive surgery: PhD dissertation, University of Michigan, Ann Arbor, 2007. – 154 p.

14. Pulsed cavitation ultrasound therapy for controlled tissue homogenization / J. E. Parsons [et al.] // Ultrasound in Medicine and Biology. 2006. – Vol. 32. – P. 115–129.

15. Способ комбинированной терапии саркомы у крыс: пат. 13765 Респ. Беларусь, МПК (2009) А 61N 5/06, А 61N 7/00 / Н. В. Пономаренко; Н. И. Крутилина; В. Т. Минченя; М. В. Дроздова; Д. А. Степаненко; заявитель Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова». – № а 20081024; заявл. 2008.07.31; опубл. 2010.04.30.

Поступила 21.02.2011