

УДК 616.361-089.819.1:[616.36:616.37:616.342]006.6:612.018

## МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ЧРЕСКОЖНОЙ ЧРЕСПЕЧЁННОЙ ХОЛАНГИОСТОМИИ ПРИ РАКЕ ПАНКРЕОГЕПАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Мезенцев С.С., Газиев У.М.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Изучены компоненты ККС и универсальные ингибиторы плазмы крови 46 больных раком головки поджелудочной железы (РГПЖ, T<sub>2-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) до и после чрескожной чреспечённой холангиостомии (ЧЧХС) для выяснения её влияния на состояние острофазных белков крови и эндогенной защиты. Установлено, что механическая желтуха при РГПЖ сопровождается патологической активацией ККС, повышением активности трипсиназы, резким снижением ингибиторной ёмкости крови. Предполагается, что симптомокомплекс механической желтухи и развивающейся холемии (боль, брадикардия, падение АД, снижение свёртываемости крови, кожный зуд и т.д.) может быть связан с патологической активацией ККС и недостаточным ингибиторным контролем. В 1-е сутки после ЧЧХС регистрировался рост прекалликреина, кининразрушающего фермента карбоксипептидазы N, эндогенных ингибиторов, улучшался ферментно-ингибиторный баланс крови. ЧЧХС оказывает корригирующее действие на адаптивно-защитные функции ККС и ингибиторов, что вносит свой вклад в активацию эндогенной защиты в процессе подготовки больных к оперативному лечению.

**Ключевые слова:** механическая желтуха, чрескожная чреспечённая холангиостомия, кининовая система, метаболизм

## METABOLIC RATIONALE FOR PERCUTANEOUS TRANSHEPATIC CHOLANGIOSTOMY IN CANCER OF PANCREONEPHATODUODENAL ZONE

Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Mezentsev S.S., Gaziev U.M.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Components of the kinin-kallikrein system (KKS) and universal inhibitors of blood plasma of 46 patients with cancer of the pancreatic head (CPH, T<sub>2-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) were studied before and after percutaneous transhepatic cholangiostomy (PTCS) to reveal its effect on blood acute-phase proteins and endogenous defense. Obstructive jaundice in CPH was found to be accompanied by the pathological activation of KKS, increased activity of trypsin proteinases and a sharp reduction in the inhibitory capacity of the blood. Obstructive jaundice syndrome (pain, bradycardia, drop in blood pressure, decrease in blood clotting, itchy skin, etc.) is probably associated with the pathological activation of KKS in the lack of inhibitory control. Increased levels of prekallikrein, carboxypeptidase N and endogenous inhibitors, as well as improved enzyme-inhibitor balance of blood, were registered on the 1<sup>st</sup> day after PTCS while the patients' state improved. PTCS provides the corrective action on adaptive-protective functions of KKS and inhibitors which contributes to activation of the endogenous defense during preparation of patients for surgery.

**Keywords:** obstructive jaundice, percutaneous transhepatic cholangiostomy, kinin system, metabolism

Калликреин-кининовая система (ККС) является важнейшей адаптивно-защитной системой. В тесном взаимодействии с ингибиторами она обеспечивает каскад необходимых метаболических процессов, способных защитить и сохранить гомеостаз. И ККС, и универсальные ингибиторы протеолиза являются системами быстрого реагирования, содержат острофазные белки и могут дать информацию о состоянии эндогенной защиты на любом этапе заболевания и лечения. Считается, что содержание прекалликреина в плазме крови является более чувствительным тестом функционального состояния печени, чем общепринятое [8, 9], а содержание  $\alpha$ -1-протеиназного ингибитора ( $\alpha$ <sub>1</sub>ПИ) при злокачественных заболеваниях давно уже используется для определения прогноза их течения [5].

При опухолях панкреогепатодуоденальной зоны (ПГДЗ), в частности, при раке головки поджелудочной железы (РГПЖ) у 47–92% больных развивается механическая желтуха.

Высокая летальность от печёночной недостаточности после операций, проведённых на фоне длительной жёлчной гипертензии, диктует необходимость выполнять декомпрессию жёлчных путей. Чрескожная чреспечённая холангиостомия (ЧЧХС) – эндоскопическое дренирование жёлчных путей, – наиболее адекватный и общепотребительный метод, обычно является первым этапом процесса подготовки больного к панкреатодуоденальной резекции при диагностированном РГПЖ [1]. В зависимости от длительности обструкции и уровня блока желчевыводящей системы, при ультразвуковом исследовании наблюдаются различные варианты дилатации внепеченочных жёлчных протоков, степень выраженности которых зависит от длительности желтухи [1, 2]. Однако вне зависимости от продолжительности желтухи гипертензии при механической желтухе нарушается физиология оттока жёлчи из печени, что может найти своё отражение в изменениях состава

и метаболизма острофазных белков крови, особенно, имеющих отношение к системам адаптации и защиты, таким как ККС, а также ингибиторным.

Целью исследования являлось изучение компонентов ККС и универсальных ингибиторов плазмы крови до и после ЧЧХС для выяснения влияния указанной манипуляции на состояние острофазных белков и эндогенной защиты.

### Материалы и методы исследования

Перед началом работы получено разрешение этического комитета РНИОИ на использование крови пациентов для научных исследований. Цитратная плазма крови взята у 46 больных РГПЖ, поступивших на лечение в РНИОИ (29 мужчин, 17 женщин, 44–76 лет,  $T_{2-4}N_0M_0$ ), а также через 1 сутки после ЧЧХС. Наружная пункционная ЧЧХС выполнялась методом Сельдингера. Кинетику ферментативных реакций ККС плазмы крови до и после ЧЧХС определяли по скорости гидролиза этилового эфира N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинина и гиппурил-L-лизина, активность ингибиторов – методами ИФА с использованием стандартных тест-наборов. Полученные данные сравнивали с результатами исследования плазмы крови 39 практически здоровых доноров. Статистическую обработку цифровых данных проводили при помощи пакета сертифицированных прикладных программ Statistica v. 10. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование трипсиновых протеиназ, ККС и универсальных ингибиторов плазмы крови больных РГПЖ с развившейся механической желтухой, при поступлении в стационар РНИОИ (фон), показало их значительные различия с плазмой крови здоровых доноров (табл. 1, 2). Из данных табл. 1 следует, что перед ЧЧХС в плазме крови всего контингента больных были повышены: общая активность трипсиноподобных протеиназ (ОТП) в 2,3 раза, активность калликреина (К) в 2,4 раза; снижены: содержание прекалликреина (ПК) в 2,7 раза и активность киназазы-1 (карбокисептидазы N – КОП) – в 2,1 раза. Через 1 сутки после ЧЧХС ОТП осталась на прежнем уровне, активность К повысилась в 1,5 раза, содержание ПК повысилось в 2,2 раза, активность КОП отличалась от нормы с невысокой степенью достоверности.

Ингибиторная ёмкость плазмы крови у всех больных при поступлении в стационар была достоверно снижена (табл. 2). Так, количество  $\alpha$ -2-макроглобулина ( $\alpha_2M$ ) оказалось ниже донорских данных в 1,7 раза, а  $\alpha$ -1-протеиназного ингибитора ( $\alpha_1PI$ ) – в 1,3 раза. Через 1 сутки после ЧЧХС  $\alpha_2M$  увеличился в 4,6 раза, относительно фона,

что выше нормы на 67,7%. Содержание  $\alpha_1PI$  возросло на 65,6%, сравнительно с фоновыми данными, что также было выше нормы на 27,7%.

Ведущими симптомами при новообразованиях ПГДЗ являются боль (70–90%) и механическая желтуха (до 95% наблюдений), которая в большинстве случаев является первым признаком заболевания и вместе с тем часто свидетельствует о его запущенности. Даже небольшие опухоли этой зоны могут вовлекать в патологический процесс сразу несколько близлежащих органов.

При развивающейся холемии главными проявлениями являются брадикардия, кожный зуд, падение артериального давления и понижение свертываемости крови [4, 6]. Патогенез первых двух симптомов недостаточно изучен, но, по-видимому, он не исчерпывается влиянием одной лишь задержки желчных кислот на чувствительные нервные окончания и блуждающего нерва. Считается, что симптомы боли, желтухи и холемии обусловлены токсическим влиянием на центральную нервную систему и периферические нервные окончания желчных кислот, а при резко выраженном холестазе и билирубина [6].

Учитывая свойства ККС, симптомокомплекс механической желтухи может быть связан с её патологической активацией при недостаточном ингибиторном контроле, что не освещалось в литературе до настоящего времени. На состояние ККС влияют очень многие факторы (ацидоз, токсические вещества, гормоны, липиды, обломки клеток, отрицательно заряженные поверхности и т.д.), продукт её метаболизма брадикинин опосредует химическое раздражение рецепторов практически любого метаболического пути. Брадикинин вызывает боль, замедление сердечных сокращений, дилатацию сосудов, понижает артериальное давление, повышает проницаемость микрососудов и при образовании в больших количествах может вызывать кожный зуд, попадая из капилляров микроциркуляторной сети кожи в околососудистое пространство и непосредственно воздействуя на тактильные рецепторы [8, 9].

В плазме крови больных РГПЖ при поступлении наблюдалась патологическая активация ККС с резким увеличением калликреина, истощением его предшественника прекалликреина и существенным понижением активности кинина разрушающего фермента (КОП), что и обуславливало более продолжительное, чем в норме, существование брадикинина в циркуляции. Патологически изменённый баланс компонентов ККС, относительно данных практически здоровых доноров, представлен в табл. 3 (фон при поступлении).

**Таблица 1**

ККС и трипсиновые протеиназы плазмы крови больных раком головки поджелудочной железы с механической желтухой

Показатель	Здоровые доноры	Фон при поступлении	После ЧЧХС (1 сутки)
ОТП мЭЕ/мл	279,0 ± 17,4	649,0 ± 40,6 <sup>1</sup>	605,4 ± 37,8 <sup>1</sup>
ТП мЭЕ/мл	247,3 ± 16,5	559,9 ± 37,3 <sup>1</sup>	482,7 ± 32,2 <sup>1</sup>
ПК мед/мл	362,8 ± 22,7	132,6 ± 9,5 <sup>1</sup>	292,9 ± 20,9 <sup>1,2</sup>
К мед/мл	31,74 ± 2,3	74,46 ± 5,7 <sup>1</sup>	111,6 ± 8,6 <sup>1,2</sup>
КОП мкМ/мл	0,865 ± 0,07	0,413 ± 0,03 <sup>1</sup>	0,755 ± 0,06 <sup>1(p=0,05), 2</sup>

Примечания. <sup>1</sup> – различия достоверны по сравнению с нормой (p < 0,01); <sup>2</sup> – изменения достоверны относительно фоновых данных (p < 0,01).

**Таблица 2**

Ингибиторы плазмы крови больных раком головки поджелудочной железы с механической желтухой

Показатель	Здоровые доноры	Фон при поступлении	После ЧЧХС (1 сутки)
α <sub>2</sub> М ИЕ/мл	5,104 ± 0,3	1,882 ± 0,2 <sup>1</sup>	8,558 ± 0,6 <sup>1,2</sup>
α <sub>1</sub> ПИ ИЕ/мл	24,97 ± 1,7	19,25 ± 1,2 <sup>1</sup>	31,88 ± 1,7 <sup>1,2</sup>

Примечания. <sup>1</sup> – различия достоверны по сравнению с нормой (p < 0,01); <sup>2</sup> – изменения достоверны относительно фоновых данных (p < 0,01).

**Таблица 3**

Ферментно-ингибиторный баланс после ЧЧХС

Коэффициент	Здоровые доноры	Фон при поступлении	После ЧЧХС (1 сутки)
ОТП/К	8,8 ± 0,6	8,7 ± 0,6	5,4 ± 0,6 <sup>1,2</sup>
ПК/К	11,4 ± 0,9	1,8 ± 0,2 <sup>1</sup>	2,6 ± 0,2 <sup>1,2</sup>
К/КОП	36,7 ± 2,5	180 ± 12,9 <sup>1</sup>	148 ± 10,6 <sup>1,2</sup>
К/α <sub>2</sub> М	6,2 ± 0,5	39,6 ± 3,1 <sup>1</sup>	13,0 ± 1,2 <sup>1,2</sup>
ТП/α <sub>1</sub> ПИ	11,2 ± 0,9	29,1 ± 2,4 <sup>1</sup>	15,4 ± 1,3 <sup>1,2</sup>

Примечания. <sup>1</sup> – различия достоверны по сравнению с нормой (p < 0,01); <sup>2</sup> – изменения достоверны относительно фоновых данных (p < 0,01).

Временная холангиостома, обеспечивает непродолжительное (2–4 недели) наружное отведение желчи, что улучшает состояние больных. Этого обычно достаточно для подготовки к хирургическому лечению больного с РГПЖ и механической желтухой опухолевой природы [1], но знание метаболических нарушений поможет найти пути их коррекции, в основе которых будут эндогенные механизмы защиты.

Была установлена положительная динамика изменений в плазме крови больных РГПЖ, касающихся состояния ККС и ингибиторов, которые наблюдались уже в 1-е сутки после ЧЧХС (табл. 1, 2). Их мы связываем именно с этой манипуляцией, поскольку медикаментозные воздействия не менялись. В целом динамику изученных показателей мы считали положительной. Увеличение калликреина в 1,5 раза относительно фоновых значений, во-первых, объяснимо с точки зрения реак-

ции острофазного фермента на повреждение, во-вторых, нами определялось общее количество фермента, включающее и его связанные с α<sub>2</sub>М формы. Одновременное повышение содержания прекаликреина в 2,2 раза, во-первых, свидетельствовало об улучшении белково-синтетической функции печени, во-вторых – способствовало улучшению баланса предшественника-фермента: коэффициент ПК/К, даже при увеличенных значениях калликреина, повышался на 44,4% (табл. 3). Активность КОП увеличивалась в 1,8 раза, отличаясь от нормы с невысокой степенью достоверности (табл. 1), а коэффициент баланса К/КОП снижался на 21,6% (табл. 3), что свидетельствовало об ускорении разрушения свободных кининов и улучшении контроля их биологического действия. Количество обоих универсальных ингибиторов также увеличивалось: α<sub>2</sub>М – в 4,6 раза, α<sub>1</sub>ПИ – в 1,7 раза (табл. 2).

Своевременный ингибиторный контроль ферментативной активности имеет большое значение для состояния больного, поскольку обеспечивает эндогенную защиту от повреждающего действия протеолиза. Ингибитор  $\alpha_2$ М ограничивает активность практически всех известных протеиназ, но к калликреину имеет наибольшее сродство [8]. Ингибитор  $\alpha_2$ М блокирует только протеолитическую (в данном случае – кининогеназную) активность ферментов, а их эстеразная активность определяется и в связанном состоянии, что лежит в основе метода определения  $\alpha_2$ М [8]. Из этого следует, что при умеренном возрастании калликреина в 1 день после ЧЧХС, его кининогеназная активность купировалась резко возросшим  $\alpha_2$ М и интенсивность образования брадикинина существенно снижалась. И  $\alpha_2$ М, и  $\alpha_1$ ПИ ограничивают активность всех трипсиноподобных протеиназ, при этом  $\alpha_1$ ПИ (имея к калликреину наименьшее сродство), в отличие от  $\alpha_2$ М, блокирует ферменты полностью, лишая их всех видов активности [8, 11]. Образующийся прочный комплекс элиминируется через почки, кишечник, ретикуло-эндотелиальную систему.

Общая активность трипсиновых протеиназ (ОТП, табл. 1) в плазме крови больных РГПЖ повышена и до, и после ЧЧХС, что до процедуры (фон), видимо, связано с недостатком ингибиторного контроля. Возможно, без увеличения активности ингибиторов после ЧЧХС этот показатель крови был бы ещё выше, но рост ингибиторов всё же мог оказывать сдерживающее действие. Общеизвестно санирующее действие трипсиновых протеиназ, которое, однако, реализуется только при сохранении их физиологического баланса с ингибиторами [10, 11]. Мы сталкивались ранее с подобной картиной в 1-е сутки после оперативного вмешательства по поводу удаления злокачественных опухолей других локализаций [3, 7]. При недостатке ингибиторов повышенная OTP нарушает ферментативное равновесие в экстрацеллюлярном матриксе, может оказывать повреждающее действие на него и клеточные мембраны.

### Заключение

Механической желтухе сопутствуют повышение давления в жёлчных капиллярах, их перерастяжение, повышение проницаемости стенок и обратная диффузия многих компонентов жёлчи в кровеносные капилляры, что вызывает метаболические нарушения, связанные с нарушением оттока желчи. По результатам проведённого исследования, механическая желтуха при РГПЖ со-

провождается патологической активацией ККС и всех трипсиновых протеиназ крови, резким снижением ингибиторной ёмкости. После ЧЧХС увеличение запаса прекалликреина (как прокоагулянта), восстановление активности КОП (табл. 1), существенный рост ингибиторов (табл. 2) улучшают физиологический баланс «К/КОП» и «фермент-ингибитор» крови (табл. 3). В случаях полной обтурации жёлчевыводящих путей возможен разрыв жёлчных капилляров, что при контакте жёлчи с печёночной тканью, вызывает её повреждение и развитие билиарного гепатита. Скорее всего, при механической желтухе, вызванной раком головки поджелудочной железы, последнее имеет место, т.к. в 1-е сутки после ЧЧХС общая активность трипсиновых протеиназ оставалась на уровне фоновых значений, т.е. для её блокирования было недостаточно даже увеличенной активности ингибиторов.

Тем не менее, основываясь на полученных данных, можно заключить, что проведение ЧЧХС в качестве первого этапа подготовки больных к панкреатодуоденальной резекции способствует улучшению белково-синтетической функции печени, реологии крови, печёночной и общей микроциркуляции, уменьшает биологическое действие брадикинина и значительно стимулирует эндогенные ингибиторы, что является важным моментом при подготовке больного к оперативному лечению.

### Список литературы

1. Долгушин Б.И., Нечипай А.М., Кукушкин А.В. и др. Чрескожная чреспеченочная пункционная холангиостомия: систематизация представлений // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 31–60.
2. Малярчук В.И., Климов А.Е., Пауткин Ю.Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак: Монография. – М.: Издательство РУДН, 2006. – 444 с.
3. Маслов А.А., Франциянц Е.М., Козлова Л.С. и др. Трипсиноподобные протеиназы, кининовая система и ингибиторы в плазме крови больных при раке желудка и лимфоме селезёнки. «Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований» № 10 (часть 1), 2014 год. Биологические науки. Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии, ОАЭ (ДУБАЙ), 16–23 октября 2014 г. – С. 127. (дата обращения: 2014-08-15).
4. Никулин М.П., Сельчук В.Ю., Чистяков С.С. и др. Рак поджелудочной железы. Независимое издание для практикующих врачей. URL: www.pmj.ru (1726, публикация 22.03.14).
5. Оглоблина О.Г., Арефьева Т.И. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей (обзор литературы) // Биохимия. – 1994. – № 59. – С. 340–352.
6. Патофизиология печени. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://ptri.ru/load/47-1-0-396> (дата публикации: 5-11-2008, 21:41).
7. Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Сергостьянц Г.З. и др. Влияние состояния кининовой системы, трипсиноподобных протеиназ и ингибиторов в плазме крови оперированных больных раком лёгкого на течение злокачественного процес-



са. Оптимизация методов лечения рецидивов и метастазов рака различных локализаций: сб. науч. трудов РНИОИ [под ред. О.И. Кита]. – Ростов н/Д: ЗАО «Ростиздат», 2012. – С. 205–214.

8. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор). URL: [http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163\\_r.htm](http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm) (дата обращения 06.06.2008).

9. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. URL: <http://www.myshared.ru/slide/662762/> (опубликовано 11.12.2013).

10. Fröhlich E. Proteasen in Malignomen. *DMW: Deutsche med. Wochenschr.* – 2004. – Т. 129, № 8. – P. 391–395.

11. Wolf Katarina, Wu Yi I., Liu Yueying, et. al. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nature Cell Biol.* – 2007. – Т. 9, № 8. – P. 893–904.

### References

1. Dolgushin B.I., Nechipaj A.M., Kukushkin A.V i dr. Chreskozhnaja chrespechenochnaja punkcionnaja holangiotomija: sistematizacija predstavlenij // Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija. 2012. Т. 6, no. 3. pp. 31–60.

2. Maljarchuk V.I., Klimov A.E., Pautkin Ju.F. Biliopankreatoduodenalnyj rak: Monografija. M.: Izdatelstvo RUDN, 2006. 444 p.

3. Maslov A.A., Francijanc E.M., Kozlova L.S i dr. Tripsinopodobnye proteiny, kininovaja sistema i inhibitory v plazme krovi bolnyh pri rake zheludka i limfome selezjonki. «Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij» no. 10 (chast 1), 2014 god. Biologicheskie nauki. Fundamentalnye i prikladnye problemy mediciny i biologii, OAJe (DUBAJ) 16–23 oktjabrja 2014 g. pp. 127. (data obrashhenija: 2014-08-15).

4. Nikulin M.P., Selchuk V.Ju., Chistjakov S.S. i dr. Rak podzheludchnoj zhelezy. Nezavisimoe izdanie dlja praktikujushchih vrachej. URL: [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru) (1726, publikacija 22.03.14).

5. Ogloblina O.G., Arefeva T.I. Rol proteoliticheskikh fermentov i ih inhibitorov v invazii zlokachestvennyh opuholej (obzor literatury) // Biohimija. 1994. no. 59. S. 340–352.

6. Patofiziologija pecheni. [Jelektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://ptri.ru/load/47-1-0-396> (data publikacii: 5-11-2008, 21:41).

7. Francijanc E.M., Kozlova L.S., Sergostjanc G.Z. i dr. Vlijanie sostojanija kininovoj sistemy, tripsinopodobnyh proteinaz i inhibitorov v plazme krovi operirovannyh bolnyh rakom ljogkogo na techenie zlokachestvennogo processa. Optimizacija metodov lechenija recidivov i metastazov raka razlichnyh lokalizacij: sb. nauch. trudov RNIОI [pod red. O.I. Kita]. Rostov n/D: ЗАО «Rostizdat», 2012. pp. 205–214.

8. Jarovaja G.A. Kallikrein-kininovaja sistema: novye fakty i koncepcii (obzor). URL: [http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163\\_r.htm](http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm) (data obrashhenija 06.06.2008).

9. Jarovaja G.A. Kallikrein-kininovaja sistema. Proshloe i nastojashhee. URL: <http://www.myshared.ru/slide/662762/> (opublikovano 11.12.2013).

10. Fröhlich E. Proteasen in Malignomen. *DMW: Deutsche med. Wochenschr.* 2004. Т. 129. no. 8, pp. 391–395.

11. Wolf Katarina, Wu Yi I., Liu Yueying, et. al. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nature Cell Biol.* 2007. Т. 9. no. 8, pp. 893–904.

### Рецензенты:

Геворкян Ю.А., д.м.н., профессор, отделение, ОАО-2, ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону;

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник «Лаборатории иммунофенотипирования опухолей», РНИОИ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.