

МИКРОЯДЕРНЫЙ ТЕСТ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ КАК МЕТОД СКРИНИНГА В ОНКОЛОГИИ

Я.В. БУЛГАКОВА¹, Е.В. ДОРОХОВ², И.В. КОСОЛАПОВА², О.В. МАНУКОВСКАЯ^{3,4}

¹ Кафедра нормальной физиологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

² Кафедра нормальной физиологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

³ Кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

⁴ Отделение онкологии № 6, Воронежский областной клинический онкологический диспансер, Воронеж, Российская Федерация

Цель: оценка зависимости количества ядерных аномалий буккального эпителия от локализации злокачественных новообразований, оценка эффективности применения микроядерного теста буккального эпителия в качестве скрининг-теста при I и II стадиях злокачественных новообразований.

Материал и методы: в качестве испытуемых выступили две группы больных, находящихся на лечении в онкологическом диспансере по поводу злокачественных новообразований: 10 больных отделения патологии головы и шеи; 10 больных онкогинекологического отделения. Контрольную группу составили 10 человек без злокачественных новообразований. Сбор материалов, изготовление препаратов и окраску их азур-эозином по Романовскому-Гимзе осуществляли по стандартной методике. Вычисляли частоту встречаемости клеток с каждым типом ядерных аномалий.

Результаты: было выявлено, что количество ядерных аномалий больных отделения патологии головы и шеи и больных онкогинекологического отделения значительно превысило этот показатель контрольной группы испытуемых. Это доказывает возможность использования микроядерного теста буккального эпителия для скрининга в онкологии. Кроме того, сумма всех ядерных аберраций у больных онкогинекологического отделения значительно превысила этот показатель у больных отделения патологии головы и шеи. Таким образом, была выявлена обратная зависимость между числом ядерных аномалий буккального эпителия и локализацией патологического процесса в непосредственной близости от буккального эпителия. Связано это, вероятно, с провоцирующими факторами злокачественных новообразований, действие которых в разной мере отражается на структурах организма и буккальном эпителии, в частности.

Заключение: проведенное исследование показало возможность использования микроядерного теста буккального эпителия в качестве скрининга в онкологии. Между числом ядерных аномалий буккального эпителия и близостью расположения патологического процесса была выявлена обратная зависимость. Методика является простой в использовании, неинвазивной, дешевой. Она может стать новым методом ранней диагностики развития злокачественных новообразований.

Ключевые слова: микроядерный тест, буккальный эпителий, онкология, скрининг.

Для цитирования: Булгакова ЯВ, Дорохов ЕВ, Косолапова ИВ, Мануковская ОВ. Микроядерный тест буккального эпителия как метод скрининга в онкологии. *Вестник Авиценны*. 2018;20(1):47-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-47-51>.

MICRONUCLEAR TEST OF THE BUCCAL EPITHELIUM AS THE SCREENING METHOD IN ONCOLOGY

YA.V. BULGAKOVA¹, E.V. DOROKHOV², I.V. KOSOLAPOVA², O.V. MANUKOVSKAYA^{3,4}

¹ Department of Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Department of Physiology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

³ Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

⁴ Oncology Department № 6, Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary, Voronezh, Russian Federation

Objective: Assessment of dependence the number of nuclear anomalies of the buccal epithelium from the localization of malignant neoplasms; evaluation of the effectiveness of the use of the micronuclear test of buccal epithelium as a screening test for malignant neoplasms on the I, II stages.

Methods: Two groups of patients in the oncological clinic for malignant neoplasms treated as test subjects: 10 patients from the Department of Head and Neck Pathology; 10 patients from the Gynecology Oncology Department. The control group consisted of 10 people without malignant neoplasms. Collection of materials, making preparations and colouring them with Azur-eosin by Romanovsky-Giemsa was carried out according to a standard method. The frequency of occurrence of cells with each type of nuclear anomalies was counted.

Results: It was revealed that the number of nuclear anomalies of patients in the Department of Head and Neck Pathology and Gynecology Oncology Department patients significantly exceeded the control group indicators of the test subjects. This proves the possibility of using a micronuclear test of buccal epithelium for screening in oncology. In addition, the sum of all nuclear aberrations in patients of Gynecology Oncology Department has significantly exceeded this index in patients with head and neck pathology. Thus, it was revealed the inverse correlation between the number of nuclear anomalies in the buccal epithelium and the localization of the pathological process in the immediate vicinity of the buccal epithelium. It is connected probably due to the provoking factors of malignant neoplasms actions, which in the different measure is reflected on structures of the organism and buccal epithelium, in particular.

Conclusions: Studies have shown the possibility of using the micronuclear test of buccal epithelium as a screening in oncology. Between the number of nuclear anomalies of buccal epithelium and the proximity of the location of the pathological process was revealed the inverse dependence. The technique is simple in use, non-invasive, and cheap. It can be a new method of early diagnosis of malignant neoplasms.

Keywords: Micronuclear test, buccal epithelium, oncology, screening.

For citation: Bulgakova YaV, Dorokhov EV, Kosolapova IV, Manukovskaya OV. Mikroyadernyy test bukkal'nogo epiteliya kak metod skringinga v onkologii [Micronuclear test of the buccal epithelium as the screening method in oncology]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(1):47-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-1-47-51>.

ВВЕДЕНИЕ

Вторая половина XX века – время «всплеска» развития злокачественных новообразований (ЗН) [1]. Статистика пугает: ежегодно регистрируется около 100 миллионов ЗН, умирает более 8,7 миллионов человек. На сегодняшний день ЗН занимают третье место среди причин смертности населения России, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и внешним причинам смерти [2]. Кроме того, известно, что 80-90% случаев ЗН являются следствием воздействия внешних факторов: химических канцерогенов (медикаментов, продуктов индустриального происхождения, вредных привычек), инфекционных агентов, радиации [3]. По оценке экспертов, 30% из всех ЗН можно предотвратить [4]. Сделать это можно, когда опухоль находится в фазе инициации (в клетке произошла мутация ДНК, но она неактивна без воздействия дополнительных стимулов) и в фазе промоции (на трансформированную клетку действуют внешние и внутренние факторы, формируется первичный опухолевый узел, но он не способен к инфильтрирующему росту и метастазированию). Однако диагностика столь ранних фаз очень сложна.

Для решения этих и других проблем в области онкологии во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) существует специальный Отдел рака. Помимо него действует связанное с ВОЗ Международное агентство по изучению рака (МАИР). Активно работает Международный противораковый союз. Таким образом, проблема роста числа заболеваний ЗН является задачей мирового масштаба, для решения которой, необходим поиск новых методов диагностики и лечения. Особенно важным является распознавание подобного рода патологий на более ранних стадиях их формирования и развития [5-7].

Безусловно, изменения, происходящие при опухолевом росте ткани, затрагивают многие системы организма. Отражаются они и на состоянии ядер клеток буккального эпителия, являющегося, по мнению специалистов, своеобразным «зеркалом» состояния организма [8]. В связи с этим, ряд исследований зарубежных и российских учёных рассматривают его как один из методов диагностики в онкологии [9,10]. Немногочисленные работы не дают возможности однозначно трактовать результаты микроядерного теста при разных видах ЗН [11]. Так же возникает вопрос, существует ли зависимость между числом ядерных аномалий буккального эпителия и локализацией патологического процесса в непосредственной близости или удалении от буккального эпителия? Вышеизложенное и определило цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка зависимости количества ядерных аномалий буккального эпителия от локализации ЗН, оценка эффективности

применения микроядерного теста буккального эпителия в качестве скрининг-теста при I и II стадиях ЗН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве испытуемых при их добровольном согласии выступили две группы больных, находящихся на лечении в онкологическом диспансере по поводу ЗН: 10 человек, проходили лечение в отделении патологии головы и шеи по поводу злокачественных образований головы и шеи (возраст в группе $66,7 \pm 16,2$ лет); 10 человек, находившихся на лечении в онкогинекологическом отделении (возраст в группе $50,8 \pm 9,6$ лет). Первую группу составили пациенты с раком: кожи головы и шеи (4), околоушной слюнной железы (2), губы (1), ротоглотки (1), щитовидной железы (1), а также липосаркомой шеи (1). Во вторую группу включены больные с раком: тела матки (6), шейки матки (2), яичника (2). Больные с такой локализацией ЗН выбраны не случайно: в настоящее время очень велика доля больных раком шейки (6,6%) и тела (6,9%) матки, уступая по численности только больным раком кожи (13,2%) и молочной железы (17,7%) [4]. Контрольную группу составили 10 человек без ЗН (возраст в группе – $50,2 \pm 0,6$ лет).

Для подсчёта ядерных аномалий нами был применён микроядерный тест, и проанализировано 1000 изолированных клеток, взятых в качестве мазка из полости рта каждого испытуемого. При этом был использован следующий алгоритм:

- испытуемый прополаскивает рот водой
- стерильным шпателем, предварительно обработанным спиртом, делается соскоб со слизистой щёк выше линии смыкания зубов
- взятый материал наносится на стекло и высушивается на воздухе
- материал окрашивается красителем – водным раствором азур-эозина по Романовскому-Гимзе (1:5)
- проводится анализ 1000 отдельно лежащих (рис. 1), с непрерывными краями, клеток [12].

При микроскопии мазков за микроядра принимали хроматиновые тела округлой или овальной формы с гладким непрерывным краем, размером не более 1/3 ядра, лежащие отдельно от него, не преломляющие свет и имеющие интенсивность окрашивания и рисунок хроматина, как у основного ядра, и находящиеся в одной с ним плоскости (рис. 2). Помимо микроядер, учитывались и другие ядерные аномалии: протрузия, перинуклеарная вакуоль, насечка, двойное ядро, кариорексис, кариолизис, кариопикноз.

Протокол обследования включал: вычисление частоты встречаемости клеток с каждым типом нарушений – как отно-

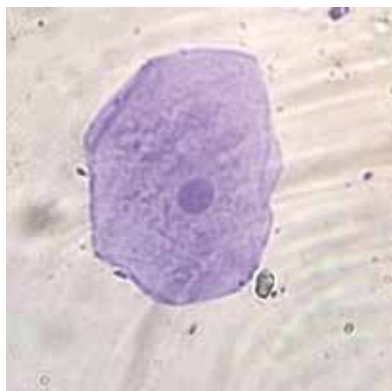


Рис. 1 Клетка без ядерных аномалий. Окраска азур-эозином по Романовскому-Гимзе. Ув.×600.



Рис. 2 Клетка с микроядром. Окраска азур-эозином по Романовскому-Гимзе. Ув.×600.

шение числа клеток с той или иной аберрацией к общему числу проанализированных клеток (в %); частоту аберраций всех типов – как отношение суммы клеток с нарушениями к общему числу проанализированных клеток (в %).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью пакета статистических программ «Stadia» методом Ван-дер-Вардена, так как распределение частоты встречаемости аберраций ядра не подчиняется нормальному закону.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для того, чтобы исключить влияние возраста испытуемых на достоверность данных исследования, мы разделили всех испытуемых на возрастные группы с шагом в 10 лет и вычисляли среднее количество ядерных аномалий в каждой (рис. 3). Коэффициент корреляции = 0,01.

В первой возрастной группе (30-39 лет) из ядерных аномалий преобладали: микроядро, протрузия; во второй (40-49 лет) – перинуклеарная вакуоль, протрузия; в третьей (50-59 лет) – микроядро; в четвёртой (60-69 лет) – микроядро, протрузия; в пятой (70-79 лет) – микроядро; в шестой (80-89 лет) – микроядро.

Среднее количество ядерных аномалий по группам составило: контрольная группа – $1,9 \pm 0,8\%$; большие отделения патологии головы и шеи – $2,9 \pm 1,45\%$; большие онкогинекологического отделения – $7,3 \pm 1,9\%$ (рис. 4).

В контрольной группе среди всех ядерных аномалий преобладали: микроядро (62%) и перинуклеарная вакуоль (28%). У группы больных отделения патологии головы и шеи чаще всего встречались: микроядро (54%) и двойное ядро (25%). У группы больных онкогинекологического отделения преобладали аберрации: микроядро (55%) и перинуклеарная вакуоль (16%).

Коэффициент корреляции исследования испытуемых по возрастным группам показал, что переменные не связаны между собой. Потому взаимосвязь между числом ядерных аномалий и возрастом мы не принимали в расчёт. А значит и различия в возрасте испытуемых не отразились на результатах основного исследования.

Полученные данные показывают достоверные различия в количестве клеток буккального эпителия с патологией ядра у исследуемых групп. Так, у больных отделения патологии головы и шеи было выявлено больше ядерных аномалий ($2,9 \pm 1,45\%$),

чем у контрольной группы испытуемых ($1,9 \pm 0,8\%$) ($p < 0,05$). Также у больных онкогинекологического отделения обнаружено больше ядерных аномалий ($7,3 \pm 1,9\%$), чем у контрольной группы испытуемых ($1,9 \pm 0,8\%$) ($p < 0,05$). Эти результаты подтверждают возможность использования микроядерного теста в качестве скрининга в онкологии.

Полученные различия позволяют сравнить группы онкобольных между собой и оценить зависимость между числом ядерных аномалий и удалённостью патологического процесса от буккального эпителия. Среднее значение суммы всех ядерных аберраций у больных онкогинекологического отделения (7,3±1,9%) значительно превысило этот показатель у больных отделения патологии головы и шеи (2,9±1,45%) ($p < 0,05$). Причина такого яркого различия, вероятно, кроется в разной природе возникновения онкологических процессов. В основе патогенеза рака тела матки по Я.В. Бохману лежат два основных механизма: опухоль возникает вследствие гиперплазии эндометрия и стромы яичников или возникает в менопаузу на фоне атрофии эндометрия. Провоцирующий фактор – гормональный дисбаланс. Эндометрий является гормоночувствительной тканью, которая обладает способностью к циклическому обновлению почти всего клеточного состава [13]. В таком случае, неудивительно, что микроядерный тест помогает выявить данные изменения в организме. Важно отметить, что изменения в эндометрии возникают до клинических проявлений опухолевого роста, в связи с чем микроядерный тест может стать одним из ранних методов диагностики. Гормональный дисбаланс считается также одним из провоцирующих факторов опухолевого роста шейки матки и яичников. Гормональные изменения в организме отражаются на числе аберраций буккального эпителия и выявляются при помощи данного теста.

Говоря о другой группе испытуемых (больные отделения патологии головы и шеи), следует отметить, что провоцирующими факторами представленных новообразований являются канцерогены, инфекционные агенты и другие факторы. Несомненно, это отражается и на буккальном эпителии. Вероятно поэтому число аномалий в данной группе было выше, чем в контрольной. Однако действие канцерогенов и инфекционных агентов, в отличие от гормонального дисбаланса, не запускает целостный процесс перестройки организма. Потому, скорее всего, и число ядерных аномалий первой группы испытуемых значительно уступает числу аномалий второй.

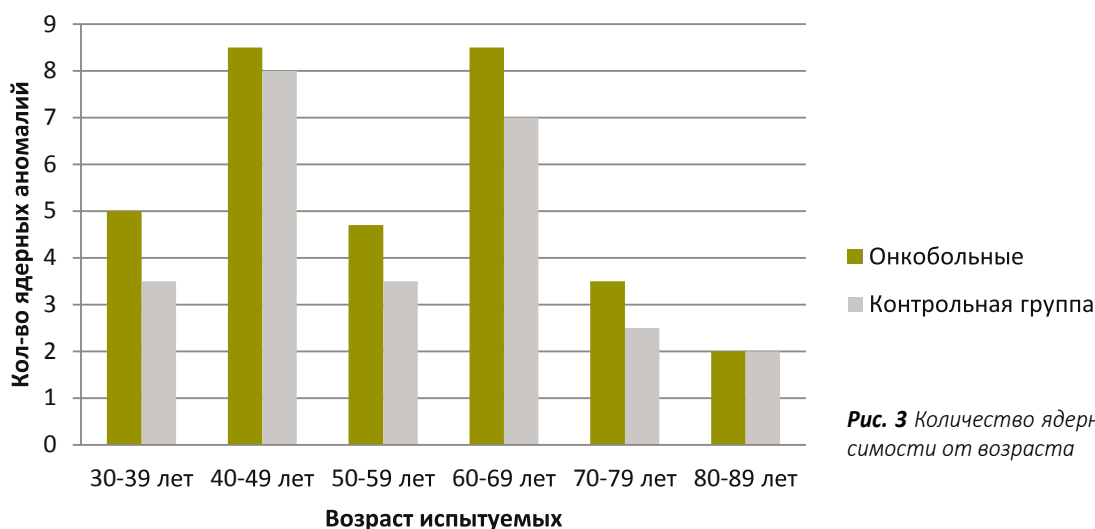


Рис. 3 Количество ядерных аномалий в зависимости от возраста

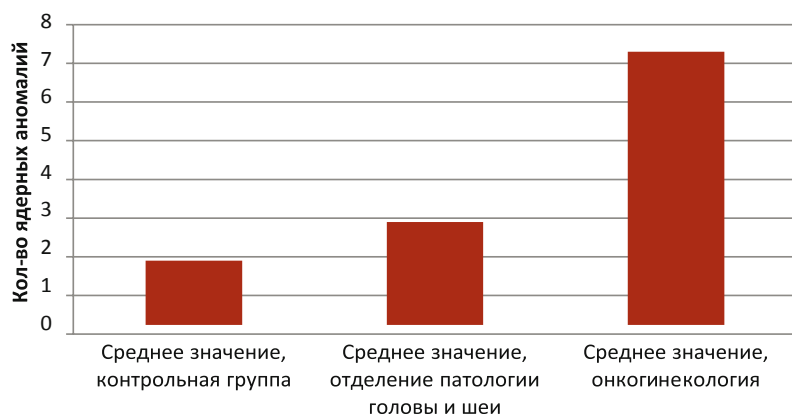


Рис. 4. Количество ядерных аномалий в зависимости от локализации процесса

Таким образом, в результате исследования была выявлена обратная зависимость между числом ядерных аномалий буккального эпителия и локализацией патологического процесса в непосредственной близости от буккального эпителия. Связано это, вероятно, с провоцирующими факторами ЗН, действие которых в разной мере отражается на структурах организма и буккальном эпителии, в частности. Как современная медицина отказалась от поиска универсального онкомаркера [2], так же и микроядерный тест не является универсальным методом диагностики. Необходимо дальнейшее подробное изучение его результатов для разных видов ЗН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало возможность использования микроядерного теста буккального эпителия в качестве скрининга в онкологии. Между числом ядерных аномалий буккального эпителия и близостью расположения патологического процесса была выявлена обратная зависимость. Методика является простой в использовании, неинвазивной, дешёвой, краткосрочной по времени исполнения, не требующей специального лабораторного оборудования для культивирования клеток. Она может стать новым методом ранней диагностики развития злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Протошчак ВВ, Кукушкин АВ, Бабкин ПА, Шестаев АЮ, Кубин НД, Шпилена ЕС, и др. Внутрипузырная терапия рака мочевого пузыря: современное состояние проблемы. *Онкоурология*. 2011;3:136-44.
2. Чиссов ВИ, Давыдов МИ (ред). *Онкология: национальное руководство*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2014; 1072 с.
3. *Основы европейской политики и стратегия XXI. ВОЗ. Здоровье – 2020*. 2013; 225 с.
4. Устинова ЕЮ. Обоснование подходов к идентификации территорий риска по онкологической ситуации. *Врач-аспирант*. 2008;6:510-9.
5. Ласточкина КС. К вопросу о заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Воронежской области. *Вестник Воронежского института высоких технологий*. 2017;22(3):94-7.
6. Волков НМ. Важнейшие события в онкологии в 2011 г.: профилактика и ранняя диагностика злокачественных опухолей. *Практическая онкология*. 2012;13(1):55-60.
7. Имятитов ЕН. Молекулярная диагностика в онкологии. *Молекулярная биология*. 2008;42(5):772-85.
8. Мейлер АВ, Толочко ТА, Минина ВИ, Тимофеева АА. Влияние полиморфизма генов репарации ДНК на кариологический статус клеток буккального эпителия человека при экспозиции радоном. *Экологическая генетика*. 2014;1:28-38.
9. Талайбекова СТ. Микроядерный тест – в качестве скрининга в онкологии. *Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева*. 2016;4:113-5.
10. Ибраимхан НК, Турсынов НИ. Корреляционная связь между цитогенетической нестабильностью и опухолями головного мозга. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2017;2:29-33.

REFERENCES

1. Protoshchak VV, Kukushkin AV, Babkin PA, Shelaev AYU, Kubin ND, Shpilena ES, i dr. Vnutripuzyrnaya terapiya raka mochevogo puzyrya: sovremennoe sostoyanie problemy [Intravesical therapy of bladder cancer: current state of the problem]. *Onkourologiya*. 2011;3:136-44.
2. Chissov VI, Davydov MI (red). *Onkologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2014. 1072 p.
3. *Osnovy evropeyskoy politiki i strategiya XXI [The basics of European policy and strategy XXI]*. VOZ. Zdorov'e 2020. 2013; 225 p.
4. Ustinova EYu. Obosnovanie podkhodov k identifikatsii territoriy riska po onkologicheskoy situatsii [Justification of approaches to the identification of risk areas for cancer situation]. *Vrach-aspirant*. 2008;6:510-9.
5. Lastochkina KS. K voprosu o zaboлеваemosti zlokachestvennymi novoobrazovaniyami naseleniya Voronezhskoy oblasti [The question of the incidence of malignant neoplasms in population of the Voronezh region]. *Vestnik Voronezhskogo instituta vysokikh tekhnologiy*. 2017;22(3):94-7.
6. Volkov NM. Vazhneyshie sobytiya v onkologii v 2011 g.: profilaktika i rannaya diagnostika zlokachestvennykh opukholey [The most important events in Oncology in 2011: prevention and early diagnosis of malignant tumors]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2012;13(1):55-60.
7. Imyatitov EN. Molekulyarnaya diagnostika v onkologii [Molecular diagnostics in Oncology]. *Molekulyarnaya biologiya*. 2008;42(5):772-85.
8. Meyler AV, Tolochko TA., Minina VI, Timofeeva AA. Vliyaniye polimorfizma genov reparatsii DNK na kariologicheskiy status kletok bukkal'nogo epiteliya cheloveka pri ekspozitsii radonom [The Influence of polymorphism of DNA repair genes on the karyological status of buccal epithelium cells of human exposure to radon]. *Ekologicheskaya genetika*. 2014;1:28-38.
9. Talaybekova ST. Mikroyadernyy test – v kachestve skrininga v onkologii [Micronucleus test as screening in Oncology]. *Vestnik KGMA im. I. K. Akhunbaeva*. 2016;4:113-5.
10. Ibraimkhan NK, Tursynov NI. Korrelyatsionnaya svyaz' mezhdutsitogeneticheskoy nestabil'nost'yu i opukholyami golovnogomozga [Correlation between cytogenetic instability and brain tumors]. *Zdravookhraneniye Kyrgyzstana*. 2017;2:29-33.

11. Arora SK, Dey P, Saikia UN. Micronucleus in atypical urothelial cells. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(11):811.
12. Калаев ВН, Артюхов ВГ, Нечаева МС. Частота встречаемости клеток с морфологически аномальными ядрами в буккальном эпителии человека при разных способах окрашивания. *Цитология.* 2012;54(1):78-84.
13. Князева МВ, Прокопчук АВ. Современные подходы к диагностике и лечению рака яичников. *Велес.* 2016;6-2(36):74-8.
11. Arora SK, Dey P, Saikia UN. Micronucleus in atypical urothelial cells. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(11):811.
12. Kalaev VN, Artyukhov VG, Nechaeva MS. Chastota vstrechaemosti kletok s morfologicheski anomal'nymi yadrami v bukka'nom epitelii cheloveka pri raznykh sposobakh okrashivaniya [Frequency of occurrence of cells with morphologically abnormal nuclei in buccal epithelium of a person with different methods of staining]. *Tsitologiya.* 2012;54(1):78-84.
13. Knyazeva MV, Prokopyuk AV. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu raka yaichnikov [Modern approaches to the diagnosis and treatment of ovarian cancer]. *Veles.* 2016;6-2(36):74-8.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Булгакова Ярослава Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Дорохов Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

Косолапова Ирина Владимировна, студентка Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

Мануковская Ольга Валерьевна, доцент кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; врач отделения онкологии № 6, Воронежский областной клинический онкологический диспансер

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Дорохов Евгений Владимирович

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко

394090, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Ростовская, д. 53, кв. 34
Тел.: (+7) 910 2408246
E-mail: dorofov@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: БЯВ, ДЕВ, МОВ
Сбор материала: КИВ
Статистическая обработка данных: КИВ
Анализ полученных данных: ДЕВ
Подготовка текста: КИВ
Редактирование: ДЕВ, МОВ
Общая ответственность: БЯВ

Поступила 05.01.2018
Принята в печать 29.03.2018

И AUTHOR INFORMATION

Bulgakova Yaroslava Viktorovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Dorokhov Evgeniy Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Kosolapova Irina Vladimirovna, Student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Manukovskaya Olga Valerievna, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Radiodiagnostics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Doctor of the Oncology Department № 6, Voronezh Regional Oncology Dispensary

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Dorokhov Evgeniy Vladimirovich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

394090, Russian Federation, Voronezh, Rostovskaya str., 53, Apt. 34
Tel.: (+7) 910 2408246
E-mail: dorofov@mail.ru

Submitted 05.01.2018
Accepted 29.03.2018