

УДК: 616-006+615.322/038

Експериментальне вивчення протипухлинних властивостей плодово-ягідного екстракту Фуджу
Фуджу Халід Ісса Мохамед*Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна (Харків, Україна)*

З'ясовано перспективність використання в онкології засобів рослинного походження та фітоадаптогенів, збагачених біологічно активними речовинами. У даному дослідженні виявлено вплив біологічно активних компонентів плодово-ягідного екстракту Фуджу на динаміку росту перещеплених пухлин у щурів. Встановлено, що біологічно активні компоненти досліджуваних фруктових екстрактів мають деякий позитивний вплив за умов розвитку карциноми Герена та карциносаркоми Уокера 256.

Ключові слова: *карцинома Герена, карциносаркома Уокера 256, плодово-ягідний екстракт Фуджу.*

Экспериментальное изучение противоопухолевых свойств плодово-ягодного экстракта Фуджу
Фуджу Халид Исса Мухамед

Выяснена перспективность использования в онкологии средств растительного происхождения и фитоадаптогенов, обогащенных биологически активными веществами. В данном исследовании выявлено влияние биологически активных компонентов плодово-ягодного экстракта Фуджу на динамику роста перевиваемых опухолей у крыс. Установлено, что биологически активные компоненты исследуемых фруктовых экстрактов имеют некоторое положительное влияние в условиях развития карциномы Герена и карциносаркомы Уокера 256.

Ключевые слова: *карцинома Герена, карциносаркома Уокера 256, плодово-ягодный экстракт Фуджу.*

Experimental study of antitumor properties of fruit and berry Fougo extract
Fougo Khalid Issa Mohamed

There have been revealed prospects of using substances of vegetable origin and phytoadaptogens enriched with biologically active substances in oncology. In the present study there has been established the influence of biologically active components of fruit and berry Fougo extract on the growth dynamics of tumors in rats. It has been established that biologically active components of the extracts have a positive effect at Guerin carcinoma and Walker 256 carcinosarcoma.

Key words: *Guerin carcinoma, Walker 256 carcinosarcoma, fruit and berry Fougo extract.*

Вступ

Застосування в онкології протипухлинних препаратів часто є єдиним ефективним методом впливу на розповсюджений пухлинний процес. Однак відомо, що результатом їх застосування є розвиток токсичних реакцій у життєво важливих системах організму (Бычков, 1996).

Тому розробка ефективних методів профілактики ускладнень, що виникають при проведенні цитостатичної хемотерапії, залишається актуальною задачею. Негативна тенденція до подальшого розповсюдження онкологічних захворювань наполегливо підштовхує представників офіційної медицини займатися не тільки пошуками новітніх методів лікування цієї патології, але також переглянути віками накопичений досвід народної медицини.

Відомо, що сучасна фітотерапія рекомендується у більшості випадків для комплексного лікування захворювань спільно з традиційними фармпрепаратами.

Відповідно до рекомендацій ВОЗ (Консультативное совещание ВОЗ..., 1994) за рубежем та в Україні при проведенні стандартних схем хіміотерапії як засоби «терапії супроводу» почали використовувати препарати природного походження як модифікатори біологічних реакцій для підвищення ефективності основного протипухлинного лікування та поліпшення якості життя онкологічних хворих (Brady et al., 1993; 9th International Symposium "Supportive Care in Cancer", 1997).

Показана перспективність використання у цьому напрямку засобів рослинного походження та фітоадаптогенів, збагачених біологічно активними речовинами. За даними епідеміологічних досліджень, тривалий прийом таких препаратів знижує ризик виникнення злоякісних пухлин (Амосова і др., 1990; Балицкий, Воронцова, 1982; Егорова и др., 1998; Марченко та ін., 1999; Удинцев и др., 1998; Філов и др., 2000; Ялcut, Потебня, 2010; Corbet et al., 1997). Метою даного дослідження було вивчення впливу біологічно активних компонентів плодово-ягідного екстракту Фуджу на динаміку росту перещеплених пухлин в щурів.

Матеріали і методи досліджень

Дослідження проводилися відповідно до методичних рекомендацій по доклінічному вивченню специфічної активності протипухлинних засобів на експериментальних моделях пухлинного росту у щурів з перещепленою карциномою Герена та карциносаркомою Уокер 256 (Шарикіна та ін., 2001). Досліди виконували на білих безпородних щурах-самках 3-місячного віку з масою тіла 180–200 г. Тварини знаходилися на стандартному раціоні в стандартних умовах виварію. Досліджуваний екстракт Фуджу представляє оригінальний комбінований рослинний препарат, який містить органічні кислоти, вітаміни В1, В2, В6, С, Р, РР, збагачений залізом, фосфором, кальцієм, вітамінами А і групи В.

При проведенні експериментальних досліджень дотримувались рекомендацій щодо медико-біологічних досліджень згідно міжнародних принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1998) та норм біометричної етики, відповідно до Закону України «Про захист від жорстокого поводження» (Київ, 2006) під контролем комітету з медичної етики ДУ «ІМП НАМН України».

У першій серії дослідів протипухлинні властивості досліджуваного препарату вивчали на щурах з перещепленою карциномою Герена. Карциному Герена перещеплювали підшкірно шляхом уведення 0,5 мл 20% суспензії пухлинних клітин. До експерименту брали щурів, в яких середній діаметр пухлини на 5–7 добу після перещеплення складав 1,0–1,2 см³. Тварин розподіляли по групах по 10–15 щурів у кожній групі. Коливання середнього обсягу пухлини в групах на момент початку експерименту не перевищувало 10%. У першій серії дослідів введення препарату починали на 7-у добу після перещеплення пухлини у кількості 1,0 мл внутрішньошлунково за допомогою спеціального зонду 1 раз на добу протягом 3-х тижнів. Тварини контрольної групи в аналогічних умовах одержували внутрішньошлунково дистильовану воду в кількості 1,0 мл відповідно.

У першій серії дослідів експериментальні тварини розподілялися по групах таким чином:

1-а група – тварини з перещепленою карциномою Герена, що не одержували препарат (контрольна патологія);

2-а група – тварини з перещепленою карциномою Герена, яким вводили досліджуваний препарат в кількості 1,0 мл щодня 1 раз у добу з 7-ї доби після перещеплення пухлини протягом 21-ї доби.

У другій серії дослідів протипухлинні властивості досліджуваного препарату вивчали на щурах з перещепленою карциносаркомою Уокера 256. Трансплантацію карциносаркоми Уокера здійснювали шляхом підшкірного введення суспензії пухлинних клітин з розрахунку 50 мг пухлинного матеріалу в 0,3–0,4 мл фізіологічного розчину. Досліджуваний препарат вводили тваринам внутрішньошлунково за допомогою зонду в кількості 1,0 мл щодня 1 раз у добу з 1-ї доби після перещеплення пухлини протягом 21-ї доби. Була використана окрема група тварин, яким одночасно з внутрішньошлунковим введенням здійснювали ін'єкцію препарату усередину пухлини в кількості 1,0 мл 1 раз у два дні.

Для визначення ефективності профілактичної дії препарату окремі групи тварин його вводили внутрішньошлунково у зазначеній дозі щодня на протязі 7 днів до моменту перещеплення пухлини і надалі, після перещеплення пухлини, в кількості 1,0 мл щодня 1 раз у добу протягом 21-ї доби.

Таким чином, у другій серії дослідів експериментальні тварини розподілялися по групах у такий спосіб:

1-а група – тварини з перещепленою карциносаркомою Уокера, що не одержували препарат (контрольна патологія);

2-а група – тварини з профілактичним введенням препарату за 7 днів до перещеплення і надалі на протязі 21-ї доби після перещеплення пухлини;

3-я група – тварини з перещепленою карциносаркомою Уокера, яким вводили досліджуваний препарат в кількості 1,0 мл щодня 1 раз у добу з 1-ї доби після перещеплення пухлини протягом 21-ї доби;

4-а група – тварини з перещепленою карциносаркомою Уокера, яким одночасно з внутрішньошлунковим уведенням здійснювали ін'єкцію препарату усередину пухлини в кількості 1,0 мл 1 раз у два дні.

Кожна експериментальна група складалася з 10–15 тварин.

На кожний строк експерименту розраховували зміни обсягу пухлини за формулою:

$$V = \frac{D_1 \cdot D_2 \cdot D_3}{6} \cdot \pi$$

де V – обсяг (см^3) пухлини для кожної тварини; D_1, D_2, D_3 – ортогональні діаметри (см) пухлини в трьох напрямках. Виміри діаметра пухлини в трьох напрямках для кожної тварини проводили за допомогою штангенциркуля кожні 2–3 доби у динаміці експерименту.

Критеріями ефективності впливу досліджуваних речовин служили показники гальмування росту пухлини (ГРП, %) та збільшення тривалості життя піддослідних тварин (ЗТЖ, %), які розраховували за формулами:

$$\text{ГРП}(\%) = \frac{\bar{V}_K - \bar{V}_D}{\bar{V}_K} \cdot 100\%$$

де \bar{V}_K – середній обсяг пухлин у контрольній групі,

\bar{V}_D – середній обсяг пухлин у дослідній групі.

$$\text{ЗТЖ}(\%) = \frac{\text{СТЖ}_D - \text{СТЖ}_K}{\text{СТЖ}_K} \cdot 100\%,$$

де ЗТЖ – збільшення тривалості життя тварин, %;

СТЖ_D – середня тривалість життя тварин у дослідній групі, дів;

СТЖ_K – середня тривалість життя тварин у контрольній групі, дів.

Розрахунок індексу ефективності (ІЕ) як показника чутливості пухлини до впливу досліджуваних речовин проводили за формулою:

$$\text{ІЕ} = \frac{\bar{V}_K}{\bar{V}_D},$$

де \bar{V}_K – середній обсяг пухлин у контрольній групі;

\bar{V}_D – середній обсяг пухлин у дослідній групі.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм BIostatistic v.4.03 для Windows. Статистично значимі відмінності у групах визначали з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричного T-критерію Манна-Уїтні.

Результати та обговорення

Результати першої серії експериментів з вивчення впливу досліджуваних речовин на виживаність щурів з перещепленою карциномою Герена приведені на рис. 1.

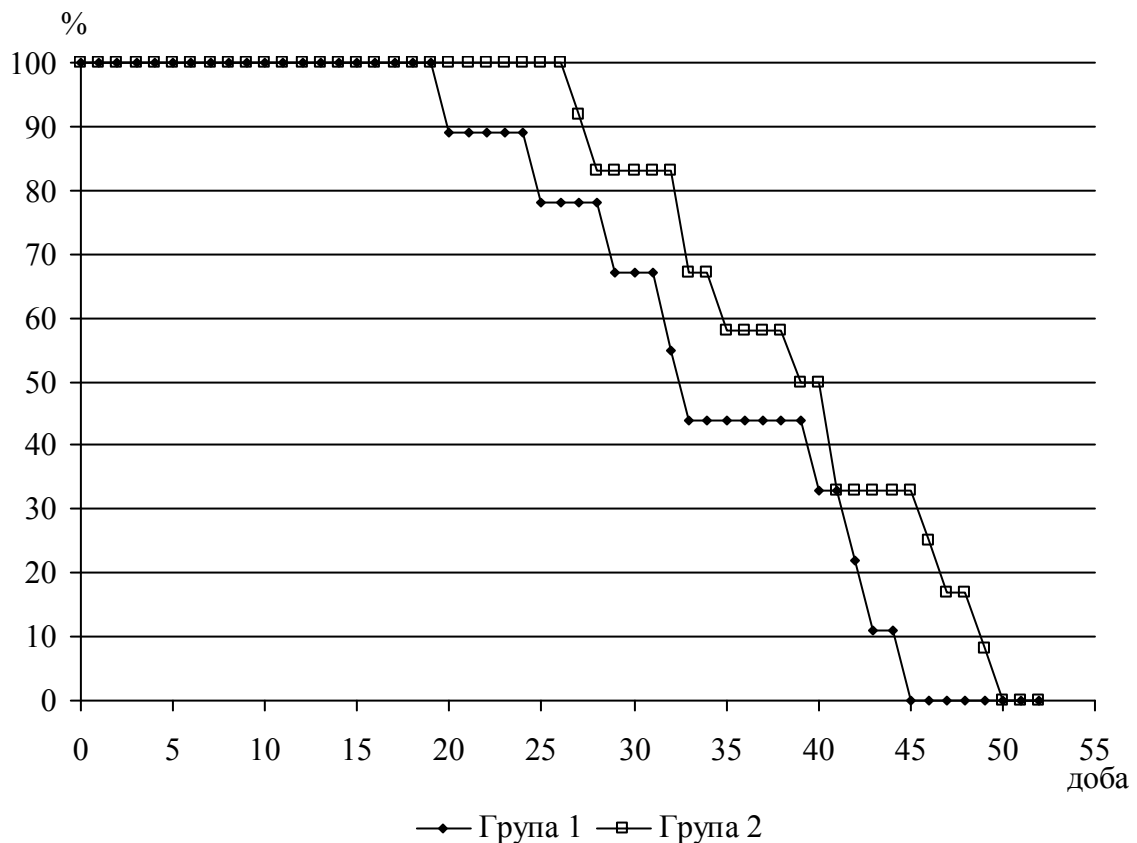
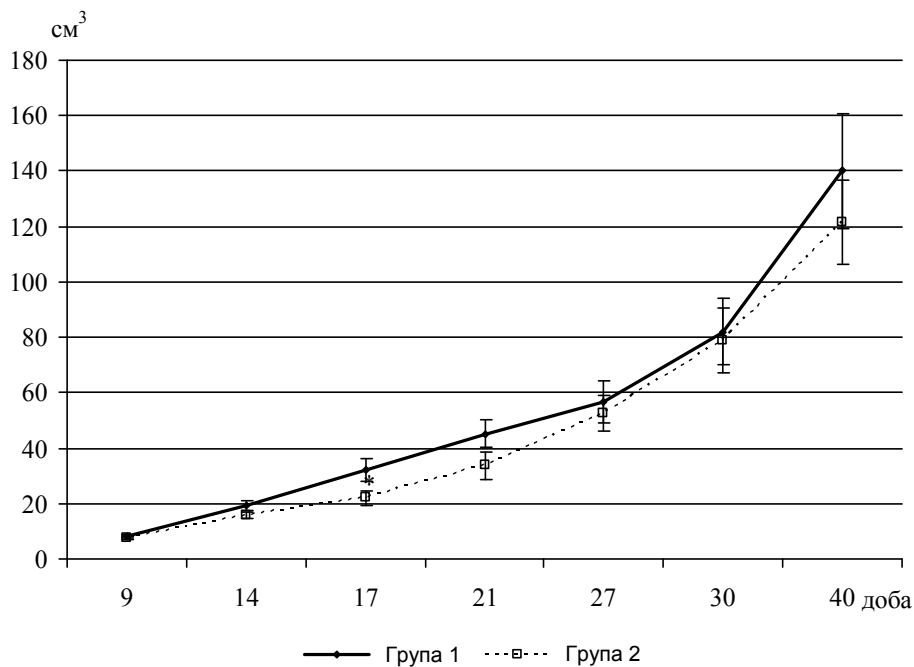
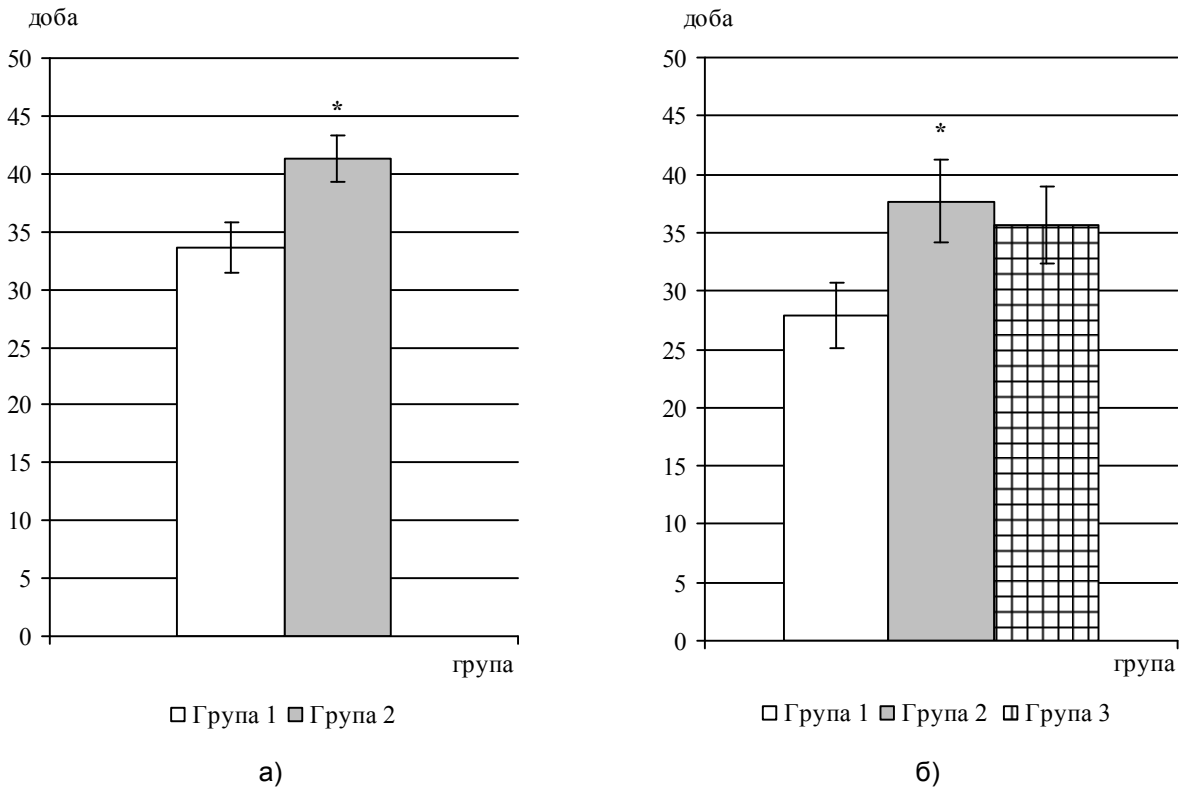


Рис. 1. Динаміка загибелі щурів з перещепленою карциною Герена за умов вживання плодово-ягідного екстракту Фуджу

Як видно з наведених даних, загибель тварин з контрольною патологією починалася з 20 доби, та 50% тварин у контрольній групі загинули на 32 добу після перещеплення пухлини, у той час як у дослідній групі 50% загибель тварин відзначалася на 39 добу. Всього у групі з контрольною патологією на протязі 30-добового періоду спостережень загинуло 66,7% тварин, у той час як в групі тварин, які вживали досліджуванний екстракт, смертність була нижче і складала 58,3%. Показник СТЖ в дослідних тварин достовірно збільшувався в 1,23 рази ($p=0,020$) порівняно з контролем й складав відповідно у контрольній групі $33,67 \pm 2,15$ доби та у дослідній групі – $41,27 \pm 2,02$ доби (рис. 2а). Коефіцієнт збільшення тривалості життя (ЗТЖ, %) в тварин дослідної групи складав 22,5%.

Результати з вивчення темпів росту перещепленої карциноми Герена показали, що на початок введення досліджуваного екстракту, на 7 добу, вихідні розміри пухлини практично збігалися в щурів контрольної і дослідної груп. Але на наступних етапах спостережень, у період з 9 по 17 добу, спостерігався інтенсивний ріст пухлини в контрольній групі, та збільшення її розмірів у кожному послідовному періоді спостережень було достовірно вище, ніж на попередньому (рис. 3). Так, у контрольній групі на 14 добу середній об'єм пухлин в тварин збільшувався в 2,32 рази ($p=0,001$) порівняно з 9 добою та на 17 добу – в 2,03 рази ($p=0,007$) порівняно з 14 добою, у той час як в тварин дослідної групи – лише в 1,83 рази ($p=0,001$) та 1,58 рази ($p=0,003$). При цьому середні розміри пухлини в щурів, що одержували досліджуванний екстракт, були достовірно зменшеними порівняно з контрольною групою на 17 добу – в 1,46 рази ($p=0,049$).

У віддалені терміни після перещеплення пухлини, відповідно з 27 по 40 добу, середні розміри пухлини в піддослідних тварин також залишалися незначно зниженими порівняно з контролем, однак дані носили статистично недостовірний характер.



Порівняльна оцінка ефективності впливу досліджуваного екстракту по показниках гальмування росту пухлини (ГРП, %) та індексу ефективності (ІЕ) в щурів контрольної та дослідної груп у даній серії дослідів представлена в табл. 1.

Таблиця 1.

Показники ефективності впливу плодово-ягідного екстракту Фуджу в щурів з карциномою Герена

Дослід	Критерій	Доба після перещеплення пухлини					
		14	17	21	27	30	40
Серія І	ГРП, %	18,2	31,6	25,7	7,3	3,5	13,2
	ІЕ	1,22	1,46	1,34	1,07	1,03	1,15

Як впливає з приведених даних, зниження темпів росту пухлини під впливом біологічно активних компонентів досліджуваного екстракту було помітно вираженим у період з 9 до 21 доби спостережень та визначалося максимальним на 17 добу, коли відсоток гальмування росту пухлини (ГРП, %) досягав 31,6%.

Наприкінці термінів спостережень у групі тварин з контрольною патологією середній вихідний розмір пухлин був великий й досягав $140,1 \pm 18,9$ см³, пухлини заважали пересуванню тварин. Стан щурів був важким, тварини відмовлялися від їжі. У двох щурів спостерігався некроз пухлин із кровотечею, що відзначалося відповідно на 28 й 30 добу розвитку пухлини.

Навпаки, у групі щурів, які вживали досліджуваний екстракт, середній розмір пухлин складав $121,6 \pm 15,4$ см³, але загальний стан тварин був задовільним. Тварини зберігали апетит. Некроз пухлини розвився лише в одній тварини у дослідній групі на 29 добу після перещеплення. Отже, незважаючи на те, що статистично значимих розходжень у розмірах карциноми Герена в піддослідних тварин та в тварин з контрольною патологією наприкінці дослідів не спостерігалось, досліджуваний екстракт робив значну позитивну дію на стан щурів по клінічних ознаках розвитку хвороби.

У другий серії дослідів було проведено вивчення впливу біологічно активних компонентів досліджуваного екстракту на виживаність тварин та на динаміку росту перещепленої карциносаркоми Уокера 286 в піддослідних щурів порівняно з контрольною патологією в залежності від різних режимів застосування екстракту.

У даній серії експериментів був використаний режим профілактичного введення досліджуваного екстракту за 14 днів до перещеплення пухлини і надалі на протязі 21 доби після її перещеплення, а також режим введення екстракту, починаючи з 1 доби після перещеплення пухлини щодня протягом 21 доби.

Як видно з даних, наведених на рис. 4, найнижча виживаність відзначалась у групі тварин з контрольною патологією, протягом 30 діб спостережень у контрольній групі загинуло 83% тварин проти 67% в обох дослідних групах незалежно від режиму використання екстракту. Показник СТЖ у контрольній групі тварин складав $27,86 \pm 2,79$ діб та у дослідних групах – відповідно $35,67 \pm 3,29$ діб і $37,63 \pm 3,55$ діб, що було в 1,28 раза ($p=0,092$) й в 1,35 раза ($p=0,052$) більше, ніж у контролі (рис. 26).

Значно змінювалися темпи загибелі тварин у дослідних групах порівняно з контрольною групою. Як свідчать отримані дані, у групі тварин з контрольною патологією загибель починалась з 19 доби, та 50% тварин загинули на 24 добу з початку експерименту. Відповідно у дослідній групі тварин, що вживали досліджуваний екстракт у профілактичному режимі, медіана загибелі складала 29 діб, та у групі тварин, які використовували досліджуваний екстракт з 1 доби після перещеплення пухлини – 27 діб. Коефіцієнт збільшення тривалості життя (ЗТЖ, %) складав в обох дослідних групах тварин відповідно 28,0% й 35,1%. При цьому більш виражені зміни відзначалися у групі тварин, що використовували досліджуваний екстракт у профілактичному режимі до початку перещеплення пухлини.

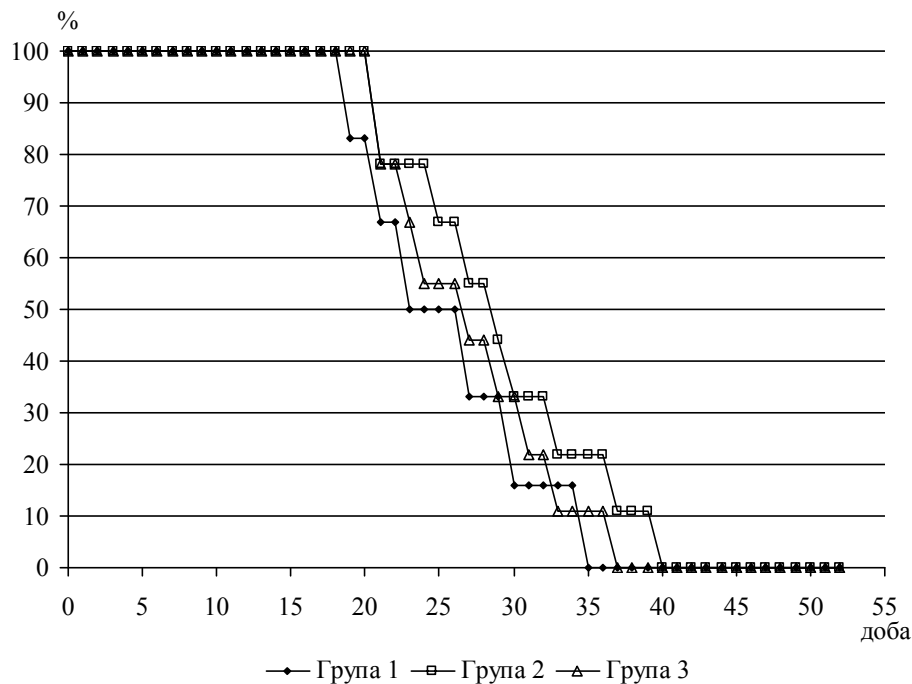


Рис. 4. Динаміка загибелі щурів з перещепленою карциносаркомою Уокера за умов вживання плодово-ягідного екстракту Фуджу

Результати вивчення середніх розмірів пухлини у динаміці росту карциносаркоми Уокера наведені на рис. 5.

Згідно з одержаними даними, у початковому періоді, з 9 по 14 добу, відбувалося інтенсивне зростання середнього об'єму перещеплених пухлин в тварин контрольної групи відповідно до $47,56 \pm 5,45 \text{ см}^3$, що в 1,40 раза ($p=0,033$) та в 1,34 раза ($p=0,058$) перевищувало середні розміри пухлин в піддослідних тварин, які на цей термін складали відповідно $33,9 \pm 4,05 \text{ см}^3$ у тварин, що вживали досліджуваний екстракт у профілактичному режимі, та $35,62 \pm 4,13 \text{ см}^3$ у тварин, що вживали його з моменту перещеплення пухлини. В усі наступні строки спостережень відзначалося незначне уповільнення росту пухлини в обох дослідних групах порівняно з контролем, але виявлені розходження носили статистично недостовірний характер.

Порівняльна оцінка активності досліджуваного екстракту по показниках гальмування росту пухлини (ГРП, %) та індексу ефективності (ІЕ) у дослідних тварин в групах з різним режимом його застосування представлена в табл. 2.

Як видно з наведених даних, максимальне гальмування росту пухлин спостерігалось на 14-ту добу в щурів, що одержували досліджуваний екстракт у профілактичному режимі, та на цей строк ГРП складав 28,7% й індекс ефективності рівнявся 1,40 (табл. 2).

Слід зазначити, що на 30 добу не проводили порівняльної оцінки ефективності впливу введеного екстракту через нечисленність контрольної і дослідних груп, тому що у ці строки спостерігалася активна гибель тварин, характерна для цього штаму пухлин.

Важливим показником ефективності позитивного впливу досліджуваних речовин у даній серії дослідів було значне поліпшення загального стану піддослідних тварин за умов розвитку у них карциносаркоми Уокера та збільшення тривалості життя і більш пізні терміни загибелі декількох щурів порівняно з групою з контрольною патологією.

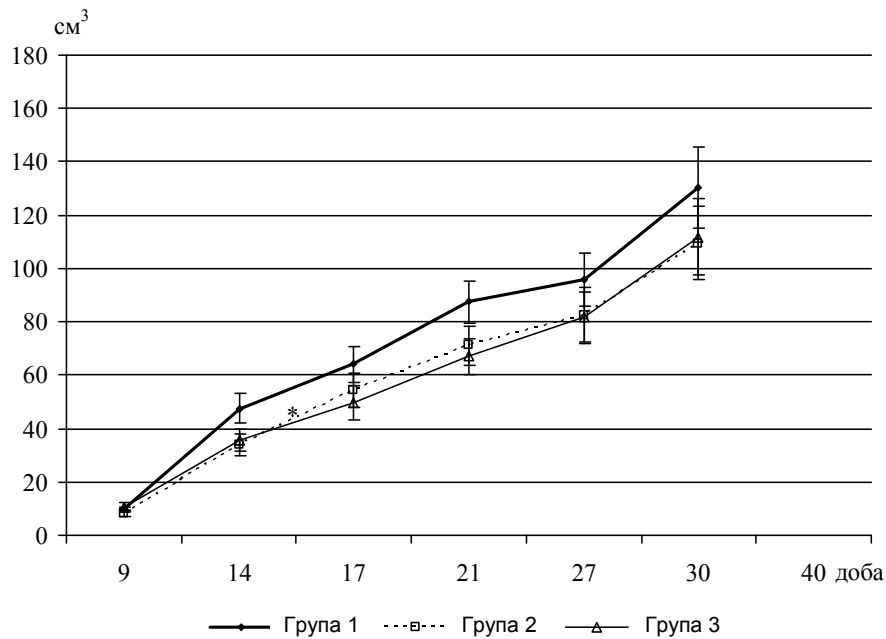


Рис. 5. Динаміка росту перещепленої карциносаркоми Уокера в щурів за умов вживання плодово-ягідного екстракту Фуджу

Примітка: * – вірогідно при порівнянні з групою 1 (контрольна патологія), при $p \leq 0,05$.

Таблиця 2.

Показники ефективності впливу плодово-ягідного екстракту Фуджу в щурів з карциносаркомою Уокера

Дослід	Група тварин	Критерій	Доба після перещеплення				
			14	17	21	27	30
Серія II	Група 2	ГРП, %	28,7	14,9	18,6	13,7	–
		ІЕ	1,40	1,18	1,23	1,16	–
	Група 3	ГРП, %	25,1	22,2	23,2	14,6	–
		ІЕ	1,34	1,29	1,30	1,17	–

Таким чином, результати проведених попередніх експериментальних досліджень на моделях пухлинного росту в щурів показали, що біологічно активні компоненти досліджуваного екстракту мають деякий позитивний вплив за умов розвитку перещепленої карциноми Герена та карциносаркоми Уокера 286. Незалежно від того, що досліджувані речовини не робили прямого протипухлинного ефекту та не запобігали розвитку пухлини в експериментальних тварин, разом з тим їх застосування сприяло уповільненню темпів розвитку пухлини та їх позитивний вплив визначався у збільшенні середньої тривалості життя щурів із трансплантованою карциномою Герена та карциносаркомою Уокера 286.

Список літератури

Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г. Экспериментальный отбор модификаторов биологических реакций, перспективных в комбинированной терапии опухолей, среди препаратов из лекарственных растений // Бюл. Томского научного центра АМН СССР. – 1990. – Вып.2. – С. 78–90. /Amosova Ye.N., Zuyeva Ye.P., Razina T.G. Eksperimental'nyy otbor modifikatorov biologicheskikh reaktsiy, perspektivnykh v kombinirovannoy terapii opukholey, sredi preparatov iz lekarstvennykh rasteniy // Byul. Tomskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR. – 1990. – Vyp.2. – S. 78–90./
Балицкий К.П., Воронцова А.Я. Лекарственные растения и рак. – Киев, 1982. – 68с. /Baliitskiy K.P., Vorontsova A.Ya. Lekarstvennyye rasteniya i rak. – Kiev, 1982. – 68s./

- Бычков М.Б. Химиотерапия злокачественных опухолей // Арх. пат. – 1996. – Вып.4. – С. 752–762. /Bychkov M.B. Khimioterapiya zlokachestvennykh opukholey // Arkh. pat. – 1996. – Vyp.4. – S. 752–762./
- Егорова М.Е., Шапошникова В.В., Нариманов А.А. и др. Действие экстракта из корней синюхи голубой (*Polemonium coeruleum* L.) на опухолевые клетки // Рос. онкол. журн. – 1998. – №1. – С. 92–96. /Yegorova M.Ye., Shaposhnikova V.V., Narimanov A.A. i dr. Deystviye ekstrakta iz korney sinyukhi goluboy (*Polemonium coeruleum* L.) na opukholevyye kletki // Ros. onkol. zhurn. – 1998. – №1. – S. 92–96./
- Консультативное совещание ВОЗ. Основные лекарственные средства для терапии рака // Бюллетень ВОЗ. – 1994. – Т.72, № 5. /Konsul'tativnoye soveshchaniye VOZ. Osnovnyye lekarstvennyye sredstva dlya terapii raka // Byulleten' VOZ. – 1994. – T.72, № 5./
- Марченко М.М., Николук І.Д., Бевзо В.В. Стан антиоксидантної системи організму щурів та корекція його препаратом із лікарських рослин у динаміці росту карциноми Герена // Укр. біол. журн. – 1999. – С. 76–80. /Marchenko M.M., Nikoluk I.D., Bevzo V.V. Stan antyoksydantnoi systemy organizmu shhuriv ta korektsiya yogo preparatom iz likars'kykh roslын u dynamitsi rostu kartsynomu Gerena // Ukr. biol. zhurn. – 1999. – S. 76–80./
- Удинцев С.Н., Разина Т.Г., Кушнецев В.В. и др. Использование экстрактов шлемника байкальского в качестве модификатора биологических реакций организма при химиотерапии опухолей в эксперименте // Бюл. Сибирского отделения АМН СССР. – 1998. – №2. – С. 86–88. /Udintsev S.N., Razina T.G., Kushchnetsev V.V. i dr. Ispol'zovaniye ekstraktov shlemnika baykal'skogo v kachestve modifikatora biologicheskikh reaktsiy organizma pri khimioterapii opukholey v eksperimente // Byul. Sibirskogo otdeleniya AMN SSSR. – 1998. – №2. – S. 86–88./
- Филов В.А., Резцова В.В., Кильмаева Н.Е. и др. Экспериментальное изучение противоопухолевых свойств олипифата // Вопр. онкол. – 2000. – №3. – С. 332–336. /Filov V.A., Reztsova V.V., Kil'mayeva N.Ye. i dr. Eksperimental'noye izucheniye protivopukholevykh svoystv olipifata // Vopr. onkol. – 2000. – №3. – S. 332–336./
- Шарикіна Н.І., Шляховенко В.О., Мосієнко В.С. та ін. Доклінічне вивчення специфічної активності протипухлинних засобів: методичні рекомендації // Доклінічні дослідження лік. засобів. – Київ, 2001. – С. 361–370. /Sharykina N.I., Shlyakhovenko V.O., Mosiyenko V.S. ta in. Doklinichne vyvchennya spetsyfichnoi aktyvnosti protypukhlynykh zasobiv: metodychni rekomendatsii // Doklinichni doslidzhennya lik. zasobiv. – Kyiv, 2001. – S. 361–370./
- Ялкуп С.И., Потебня Г.И. Биотерапия опухолей. – Киев, 2010. – 470с. /Yalkut S.I., Potebnya G.I. Bioterapiya opukholey. – Kiev, 2010. – 470s./
- Brady L.W., Micaily B., Miyamoto C.T. et al. Therapeutic advances in radiological treatment of cancer // Cancer. – 1993. – Vol.72. – P. 3463–3469.
- Corbet N., Valleriotte F., LoRusso P.L. et al. In vivo methods for screening and preclinical testing // Anticancer Drug Development Guide. – Boston: Humana Press. – 1997. – P.92.
- 9th International Symposium “Supportive Care in Cancer”. St. Gallen, Switzerland, 1997 // Support Care Cancer. – 1997. – Vol.5, №2. – P. 149–190.

Представлено: Н.Є.Узленкова / Presented by: N.Ye.Uzlenkova

Рецензент: Н.В.Багацька / Reviewer: N.V.Bagatskaya

Подано до редакції / Received: 17.10.2012