

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-22-28

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

А.М. Аванесов¹, Е.Н. Гвоздикова²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение
Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва, Россия

Мукозиты — одно из самых распространенных и тяжелых осложнений проводимого противоопухолевого лечения. Применение препаратов на растительной основе у больных с злокачественными новообразованиями слизистой оболочки рта и челюстно-лицевой области, в соответствии с определенной группой стоматологического риска, показывает хорошие результаты и может рассматриваться как один из перспективных методов профилактики и лечения мукозитов. Одним из методов, подтверждающих эффективность проводимого местного лечения, может служить определение гемомикроциркуляции тканей слизистой оболочки ротовой полости рта.

С 2016 по 2017 год на базе Российского научного центра рентгенорадиологии нами проведено определение параметра ПМ микроциркуляции слизистой оболочки рта в четырех произвольно выбранных точках у 23 пациентов с плоскоклеточным раком орорфарингеальной области до лучевой терапии, на различных ее этапах и после лучевой терапии на фоне местного лечения мукозитов с применением препаратов пролонгированного действия на растительной основе. Получены результаты, подтверждающие эффективность использования данных препаратов для профилактики и лечения оральных мукозитов по сравнению с распространенными орошениями ротовой полости отваром ромашки и олеотерапией. Также выявлена зависимость показателей гемомикроциркуляции тканей слизистой оболочки рта у пациентов с плоскоклеточным раком орорфарингеальной области от выраженности клинических проявлений мукозита.

Ключевые слова: мукозит, гемомикроциркуляция, растительные препараты пролонгированного действия

Ответственный за переписку:

Аванесов Анатолий Михайлович — д.м.н., профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: avanesov_am@rudn.university.ru.

Аванесов А.М. SPIN 4260-07762, ORCID 0000-0003-4068-7698

Гвоздикова Е.Н. SPIN 4260-07174, ORCID 0000-0002-8037-594X

Онкологическая заболеваемость продолжает неуклонно возрастать согласно как российским статистическим данным, так и мировым показателям. Прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями орорфарингеальной области в России за последние 10 лет составил более 30% [1].

Оптимизация схем химиотерапии и применение конформной лучевой терапии при лечении плоскоклеточного рака орорфарингеальной области привело к снижению частоты рецидивов данного заболевания и увеличению средней продолжительности жизни онкологических больных. Однако частота возникновения сопутствующих

осложнений, таких как инфекционные, геморагические, деструктивные, эрозивно-язвенные и некротические изменения слизистых оболочек (мукозитов), в том числе и в полости рта, остается на достаточно высоком уровне, по данным разных авторов, достигающих 100% случаев.

Оральный мукозит — одно из самых распространенных и тяжелых осложнений проводимого противоопухолевого лечения. Мукозит различной степени тяжести существенно повышает расходы на лечение, увеличивая продолжительность госпитализации и потребность в нутритивной поддержке и медикаментах, может привести к летальному исходу [2—5].

К факторам риска раннего возникновения и развития тяжелых побочных эффектов можно отнести истощение и тяжелое психологическое состояние больного, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, травмы слизистых полости рта и глотки, наличие кариозных зубов, курение и прием алкоголя, наличие во рту зубных протезов, изготовленных по устаревшим технологиям [6—9]. Другую группу факторов высокого риска возникновения побочных эффектов формируют характеристики опухолевого процесса (локализация, распространение и т.д.) [10, 11]. По данным различных авторов, важнейшими факторами развития осложнений в полости рта является зависимость их от разовых, суммарных доз ионизирующего излучения и противоопухолевых препаратов, путей и режимов их введения [12—17, 2, 18].

В настоящее время определены основные механизмы патогенеза развития мукозитов. Основной патогенетической теорией развития оральных мукозитов является концепция S. Sompis, в которой выделяется 5 фаз развития мукозита: инициирование, первичное повреждение; выработка и передача сигналов, изъязвление, заживление.

Но среди существующих теорий развития ни одна в полной мере не определяет тяжесть клинических проявлений орального мукозита. Т.е. поиск новых факторов и теорий, определяющих развитие орального мукозита, является

актуальной исследовательской проблемой. Одним из таких факторов, на наш взгляд, могут выступать особенности гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта.

Целью исследования являлось определение состояния гемомикроциркуляции тканей слизистой оболочки рта у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области на разных этапах противоопухолевого лечения, а также на фоне применения различных методов местного лечения оральных мукозитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2016 по май 2017 года проводилось определение параметра ПМ-гемомикроциркуляции у 23 пациентов с диагнозом «плоскоклеточный рак орофарингеальной области» отделения лучевой терапии Российского научного центра рентгенорадиологии.

Все пациенты дали информированное согласие на обработку персональных данных.

Основанием для включения пациентов в данное исследование являлось наличие у них морфологически подтвержденного диагноза «плоскоклеточный рак орофарингеальной области» и планирование для их лечения лучевого лечения и/или химиотерапии.

Средний возраст больных составил 54 года. Распределение мужчин и женщин: мужчин 62% (14 пациентов) и женщин 38% (9 пациентов).

По локализации преобладали поражения языка (32%), дна полости рта (20%) и ротоглотки (24%). Среди других локализаций поражения губы, щеки и альвеолярный отросток нижней челюсти.

У большинства больных была установлена стадия заболевания T2N0M0 (39%), T3N0M0 (16%) либо T3N1M0 (20%).

Отягощенный соматический анамнез наблюдался почти у всех пациентов старше 50 лет. У 32 пациентов (64,0%) отмечали сопутствующие хронические заболевания. Большинство (78%) больных имели не одну патологию. Чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические неспецифические заболева-

ния легких, патология желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет.

Противоопухолевое лечение больных раком слизистой оболочки полости рта осуществляли согласно стандартам лечения злокачественных новообразований. Применялись дистанционная лучевая терапия в самостоятельном варианте. Проводилась лучевая терапия на линейных ускорителях Clinac C2100 (Varian) в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV.

Больные были разделены на 2 группы. Основанием для распределения в группы являлось добровольное согласие пациентов выполнять рекомендации врача-стоматолога и использовать для профилактики и лечения оральных мукозитов назначенные схемы терапии.

I группа: 14 пациентов на фоне противоопухолевого лечения для профилактики и лечения орального мукозита применяли назначенные стоматологом препараты пролонгированного действия на растительной основе «Тонзинал» и пластины «ЦМ-1». Данные препараты являются растительными препаратами российского производства. Методика лечения включала использование препаратов не только самостоятельно по назначению и рекомендациям, но и ежедневный уход полости рта в условиях стоматологического кабинета: орошение полости рта раствором Тонзинал (1 порошок на 300 мл воды) с добавлением 1 чайной ложки оливкового масла 4—6 раз в день и аппликации пластин ЦМ-1 на слизистую оболочку щек с правой и с левой стороны — 2 раза в день на 3—4 часа — в итоге суммарное количество часов непосредственного воздействия на слизистую оболочку рта составляло 7—8 часов.

II группа: 9 пациентов на фоне противоопухолевого лечения для профилактики и лечения орального мукозита использовали орошения ротовой полости отваром цветков ромашки и аппликации растительных масел.

Определение параметра гемомикроциркуляции ПМ проводилось до лучевой терапии, а также на ее этапах при суммарной очаговой дозе 8—18 Гр, 20—28 Гр, 30—38 Гр, 40 и более Гр в четырех произвольно выбранных точках: А —

слизистая оболочка альвеолярной десны в области 31 и 41 зубов; Б — слизистая оболочка нижней губы в проекции участка прикрепления уздечки; В — слизистая оболочка щеки в проекции зубов 16, 17; Г — слизистая оболочка дна полости рта в проекции участка прикрепления уздечки языка, — с помощью аппарата ЛАКК М (2-е исполнение) на базе ФГБУ РНЦРР методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Параметр ПМ определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови — изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в исследуемом объеме ткани около 1 мм³ в относительных перфузионных единицах «пф». ЛДФ-сигнал имеет постоянную и переменную от времени составляющие, связанные с тонусом микрососудов. Стационарный компонент тонуса обусловлен постоянной составляющей ПМ, переменный компонент — активными факторами контроля: эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизмы регуляции просвета сосудов.

Учитывая небольшое количество наблюдений, статистическая обработка проводилась с помощью метода непараметрических критериев знаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения параметра ПМ гемомикроциркуляции представлены в таблице 1 и на рис. 1.

Как видно из таблицы 1, показатель микроциркуляции ПМ у пациентов I и II групп до проведения лучевой терапии выше, чем после проведения лучевой терапии во всех точках измерений, что объясняется влиянием лучевой терапии на сосудистые механизмы и атрофию клеток эндотелия сосудов под действием лучевого лечения, подтвержденную литературными источниками. При этом в группе I в точке А происходит снижение показателя гемомикроциркуляции на 49,6% по сравнению с исходными показателями, в отличие от группы II, где происходит снижение показателей в точке А на 57,0%, $p < 0,05$. В точках Б, В и Г в I группе происходит

Результаты измерения параметра микроциркуляции ПМ у пациентов плоскоклеточным раком на фоне лучевого и/или химиотерапевтического лечения
(M — среднее значение ПМ в группе, δ — стандартное отклонение) /

Results of measurement of the microcirculation parameter of the PM in patients with squamous cell carcinoma on the background of radiation and / or chemotherapeutic treatment
(M — average PM in the group, δ — standard deviation)

ПМ / PM	Локализация измерений / Localization of measurements			
	СО альвеолярной десны в области 31 и 41 зубов (точка А) M, δ / Alveolar gums in the area of 31 and 41 teeth (point A) M, δ	СО нижней губы в проекции участка прикрепления уздечки (Точка Б) M, δ / Lower lip in the projection of the attachment site of the bridle (Point B) M, δ	СО щеки в проекции зубов 16,17 (Точка В) M, δ / From the cheek in the projection of the teeth 16,17 (Point B) M, δ	СО дна рта в проекции участка прикрепления уздечки языка (Точка Г) M, δ / From the bottom of the mouth in the projection of the attachment site of the tongue frenulum (Point Г) M, δ
I группа / I group				
До лучевой терапии / Before radiation therapie	38,8 ± 3,68	15,4 ± 3,3	34 ± 1,9	37,5 ± 5,6
8—18 Гр (Gr)	38 ± 1,9	28,3 ± 1,1	37,5 ± 5,65	35,6 ± 1,1
20—28 Гр (Gr)	40,25 ± 5,15	41,4 ± 13,4	36,15 ± 4,65	48,2 ± 8,7
30—38 Гр (Gr)	39,3 ± 1,1	45,4 ± 1,1	45,4 ± 1,1	48,7 ± 1,1
40 и более / 40 and more	19,6 ± 0,01	5,4 ± 1,1	32 ± 0,01	22,3 ± 0,01
II группа / II group				
До лучевой терапии / Before radiation therapie	35,8 ± 0,01	24,5 ± 7	34 ± 1,9	33,6 ± 0,01
8—18 Гр (Gr)	43,6 ± 9,3	42,8 ± 13,66	45,4 ± 1,1	69,4 ± 26,7
20—28 Гр (Gr)	32,7 ± 0,01	36,8 ± 1,2	32 ± 0,01	47,85 ± 15,06
30—38 Гр (Gr)	28,8 ± 3,68	18,3 ± 0,01	32 ± 0,01	47,85 ± 15,06
40 и более / 40 and more	15,4 ± 3,3	2,4 ± 1,1	22,3 ± 0,01	15,4 ± 3,3

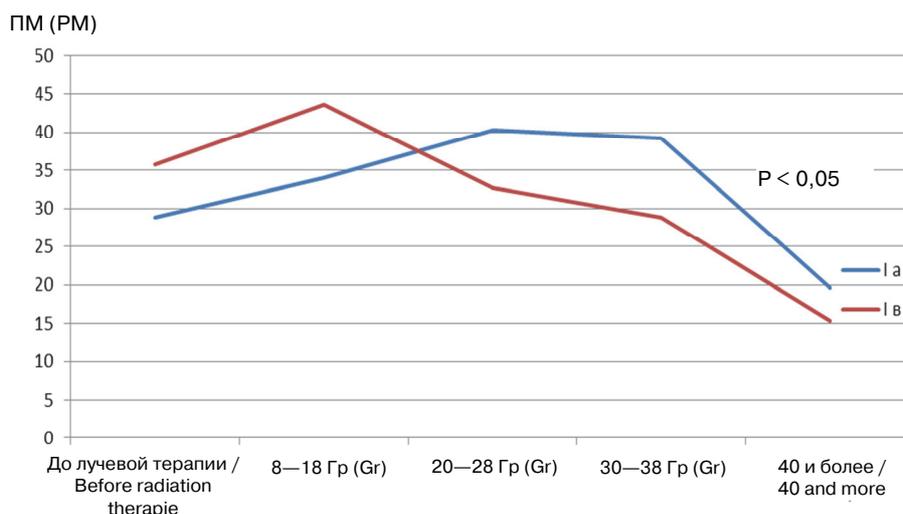


Рис. 1. Динамическое изменение параметра микроциркуляции ПМ в точке А (область пародонта в проекции зубов 31, 41), у пациентов плоскоклеточным раком орофарингеальной области, использующих для профилактики и лечения оральных мукозитов препараты пролонгированного действия (I группа), и пациентов, использующих орошения ротовой полости ромашкой и олеотерапию (II группа) /

Fig. 1. Dynamic change in the microcirculation parameter of the PM at the point A (periodontal region in the projection of the teeth 31,41), in patients with squamous cell cancer of the oropharyngeal region, using prophylaxis drugs for the prevention and treatment of oral mucositis (group I) and patients using oral irrigation with chamomile and oleotherapy II group)

снижение показателей на 64,9%, 5,8% и 44,05% соответственно, в отличие от группы II, где в точках Б, В и Г происходит снижение показателей микроциркуляции на 90,2%, 34,4% и 54,1% соответственно. В каждой точке измерений разница составляет от 10 до 30%. Данные показатели подтверждают эффективность проводимого местного лечения с использованием препаратов пролонгированного действия в I группе.

Как видно из рисунка 1, показатель микроциркуляции ПМ у пациентов I и II групп неодинаково изменяется на протяжении всего этапа лучевой терапии. В I группе происходит увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 20—28 Гр, в среднем соответствующей первым клиническим проявлениям орального мукозита у пациентов данной подгруппы (гиперемия, отечность СО), с последующим снижением показателя до значений на 49,6% меньше первоначальных. В подгруппе I в происходит увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 8—18 Гр, в среднем соответствующей первым клиническим проявлениям орального мукозита у пациентов данной подгруппы, с последующим снижением показателя до значений, на 57% меньше первоначальных.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что применение препаратов пролонгированного действия на растительной основе более эффективно по сравнению с традиционными орошением ротовой полости отваром ромашки и олеотерапией для профилактики и лечения оральных мукозитов: у пациентов подгруппы Ia (применяющие данные препараты) снижение показателей микроциркуляции на 7,4% меньше, чем в подгруппе Ib (данные препараты не использующей), $p < 0,05$.

Зависимость начала клинических проявлений мукозита от показателя максимального значения параметра ПМ гемомикроциркуляции свидетельствует о возможности рассмотрения гемомикроциркуляции как фактора прогноза развития мукозита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 236 с.
2. *Нуриева Н.С.* Особенности протезирования после хирургического лечения злокачественных опухолей орорфарингеальной зоны // Уральский медицинский журнал. 2010. № 12. С. 105—108.
3. *Чиссов В.И., Давыдов М.И.* Онкология. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа, 2017. 576 с.
4. *Patrick J., Stiff M.D.* The Challenges of Oral Mucositis and Its Therapy // *The J Support Oncol*. 2004. N 2. P. 70—72.
5. *Nebert D.W., Wikvall K., Miller W.L.* Human cytochromes P450 in health and disease // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 2013. V. 368. N 1. P. 2012—2431.
6. *Rosenthal D.I., Trotti A.* Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer // *Senin Radiat Oncol*. 2009. N 19. P. 29—34.
7. *Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J.* Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment // *Mol Clin Oncol*. 2014. N 2. P. 337—340.
8. *Zhu G. et al.* Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma // *BMC Cancer*. 2016. N 16. P. 24.
9. *Гвоздиков Е.Н., Аванесов А.М., Мануйлов Б.М.* Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов, получающих комбинированное лечение по поводу плоскоклеточного рака орорфарингеальной области // Новое в стоматологии. 2017. № 5. С. 40—42.
10. *Mortensen H.R. et al.* Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6&7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer // *Acta Oncol*. 2013. N 52. P. 1535—1542.
11. *Vera Llonch M. et al.* Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma // *Cancer*. 2006. V. 106. P. 329—336.
12. *Геворков А.Р.* Основные принципы ведения больных с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орорфарингеальной области // Опухоли головы и шеи. 2016. N 3. С. 9—16.
13. *Гилева М.А., Гвоздева Л.М.* Методы лечения химиотерапевтических поражений слизистой полости рта у детей с острыми лейкозами // Российский стоматологический журнал. 2003. N 1. С. 30—33.
14. *Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н.* Опыт применения фосфата кальция

- у больных после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Гематология и трансфузиология. 2012. N 3. С. 11—13.
15. *Wohlschlaeger A.* Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses // *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2004. V. 21. N 5. P. 281—287.
16. *Zlotow J.M., Berger A.M., Portenay R.K., Weissman D.E.* Oral manifestations and complications of cancer therapy Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology // Philadelphia: Lippencoft Williams and Wilkins. 2002. P. 182—298.
17. *Budach V.* Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent // *Cancer.* 2005. V. 103. N 6. P. 1165—1171.
18. *Bromek E., Wojcikowski J., Daniel W.A.* Involvement of the paraventricular (PVN) and arcuate (ARC) nuclei of the hypothalamus in the central noradrenergic regulation of liver cytochrome P450 // *Biochem. Pharmacol.* 2013. N 86. P. 1614—1620.

Поступила 10.01.2018
Принята 15.02.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-22-28

NEW PREDICTIVE FACTORS DETERMINING THE CLINICAL FLOW OF ORAL MUCOSITIS IN PATIENTS WITH PLANE-CELLAR CANCER OF OROPHARYNGEAL REGION

A.M. Avanesov¹, E.N. Gvozdikova²

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. Mucositis is a common and severe complication of cancer treatment. The use of herbal medicinal products in patients with malignant tumors of the oral mucosa and maxillofacial region can be considered as one of the promising methods for the prevention and treatment of mucositis. The effectiveness of local treatment of mucositis may be identified through evaluation of hemomicrocirculation in the mucous membrane of the oral cavity.

In 2016—2017 years, we evaluated microcirculation parameter (MP) of the oral mucosa in four randomly selected points from 23 patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region subjected to radiation therapy in combination with the use of long-acting plant-based medications. The study was performed in the “Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. The results confirm the efficiency of these drugs for the prevention and treatment of oral mucositis compared with the common methods of mouth irrigations with a decoction of chamomile and oleotherapy. Indicators of hemomicrocirculation in oral mucosa in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region appeared to depend on the severity of the clinical manifestation of mucositis.

Key words: mucositis, hemocirculation, plant products with prolonged action

Correspondence Author:

Avanesov A.M. — PhD, D.M., Professor Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 6. E-mail: avanesov_am@rudn.university.ru

Avanesov A.M. ORCID ID 0000-0003-4068-7698

Gvozdikova E. N. ORCID ID 0000-0002-8037-594X

REFERENCES

1. Status of oncological assistance to the population of Russia in 2015. Ed. A.D. Caprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. 236 p.
2. Nuriyeva N.S. Peculiarities of prosthetics after surgical treatment of malignant tumors of the oropharyngeal zone. *Ural Medical Journal.* 2010. N 12. P. 105—108.
3. Chissov V.I., Davydov M.I. *Oncology. National leadership.* Moscow: Geotar-Media. 2017. 576 p.
4. Patrick J., Stiff M.D. The Challenges of Oral Mucositis and Its Therapy. *J Support Oncol.* 2004. N 2. P. 70—72.
5. Nebert D.W., Wikvall, K., Miller W.L. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 2013. V. 368. N 1. P. 2012—2431.

6. Rosenthal D.I., Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Senin Radiat Oncol*. 2009. N 19. P. 29—34.
7. Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2014. N 2. P. 337—340.
8. Zhu G. et al. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2016. N 16. P. 24.
9. Gvozdikova E.N., Avanesov A.M., Manuylov B.M. Features of the tactics of treatment of oral mucositis in cancer patients receiving combined treatment for squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *New in Dentistry*. 2017. No. 5. P. 40—42.
10. Mortensen H.R. et al. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6&7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol*. 2013. N 52. P. 1535—1542.
11. Vera Llonch M. et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006. V. 106. P. 329—336.
12. Gevorkov A.R. Basic principles of managing patients with mucositis and dermatitis in radiation treatment with drug modification of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *Tumors of the head and neck*. 2016. N 3. C. 9—16.
13. Gileva M.A., Gvozdeva L.M. Methods of treatment of chemotherapeutic lesions of the oral mucosa in children with acute leukemia. *Russian Dental Journal*. 2003. N 1. P. 30—33.
14. Vasilyeva V.A., Kuzmina L.A., Klyasova G.A., Parovnikikova Ye.N. Experience of using calcium phosphate in patients after high-dose polychemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology and Transfusiology*. 2012. N 3. P. 11—13.
15. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. *J. Pediatr. Oncol. Nurs*. 2004. V. 21. N 5. P. 281—287.
16. Zlotow J.M., Berger A.M., Portenay R.K., Weissman D.E. *Oral manifestations and complications of cancer therapy Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*. Philadelphia: Lippencoft Williams and Wilkins. 2002. P. 182—298.
17. Budach V. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent. *Cancer*. 2005. V. 103. N 6. P. 1165—1171.
18. Bromek E., Wojcikowski J., Daniel W.A. Involvement of the paraventricular (PVN) and arcuate (ARC) nuclei of the hypothalamus in the central noradrenergic regulation of liver cytochrome P450. *Biochem. Pharmacol*. 2013. N 86. P. 1614—1620.

Received 10.01.2018

Accepted 15.02.2018