

О.О. Колеснік¹, А.А. Бурлака¹, О.В. Васильєв¹, І.А. Тіунова²

Ішемічно-реперфузійне пошкодження печінки та його профілактика при великих резекціях печінки (огляд літератури)

¹Національний інститут раку, Київ²Донецький національний медичний університет, Краматорськ

Одержано 13.11.2017

Прийнято до друку 29.01.2018

Маневр Прингла, що передбачає перетиснення гепатодуоденальної зв'язки, є основним способом контролю крововтрати під час великих резекцій печінки. Ця методика на патофізіологічному рівні зумовлює короточасні періоди ішемії/реперфузії (І/Р), а тому часто стає причиною пошкодження гепатоцитів та виникнення гострої печінкової недостатності (ГПН) у післяопераційний період. Нашою метою було вивчення світового досвіду щодо способів запобігання ГПН при виконанні великих резекцій печінки. Актуальним питанням гепатобілярної хірургії є дослідження патогенетичних механізмів виникнення адаптації печінки до І/Р-пошкодження та способів профілактики останнього. На сьогодні активно досліджуються два види ішемічної адаптації та можливість використання фармакологічних препаратів з метою адаптації печінки. За результатами проведеного огляду літератури встановлено, що програми ішемічного запобігання слід виконувати при великих резекціях печінки для профілактики ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки та зниження ризику виникнення в післяопераційний період ГПН. Використання трансплантологічних технологій в онкохірургії дозволить розширити показання до радикального лікування пацієнтів з пухлинами печінки.

Ключові слова: резекція печінки; ішемічна адаптація; печінкова недостатність; *in situ* резекції; радикальні форми кисню та оксиду азоту.

ВСТУП

Резекція печінки є золотим стандартом лікування хворих на метастатичний колоректальний рак (мКРР). Такі фактори, як кількість метастазів у печінці, наявність метастатичного ураження інших органів/сайтів, необхідність резекції магістральних судин і суміжних органів, нині є відносними протипоказаннями до оперативного лікування. Провідні спеціалізовані хірургічні центри рутинно виконують резекцію та реконструкцію судин (портальної вени, нижньої порожнистої вени (НПВ), печінкових артерій/вен (ПВ)) та жовчних протоків [1].

Критерієм резектабельності при метастатичному ураженні печінки є можливість залишити достатній об'єм здорової паренхіми печінки з адекватним притоком та відтоком крові. Вважається, що об'єм умовно здорової паренхіми має становити $\geq 30\%$, тоді як при патології тканини печінки (цироз, постхімотерапевтичні пошкодження, стеатоз) $\geq 40\%$ [2]. Розвиток технологій дозволив проводити вимірювання об'єму печінки, визначати точне розташування метастатичних вогнищ відносно ПВ та глісонових структур. Впровадження методик штучної гіпертрофії печінки (емболізація ворітної вени, двоетапні резекції, асоційоване розділення печінки та лігування портальної вени — ALPPS) дозволило розширити показання до проведення резекцій печінки.

У 1908 р. австралійський хірург J.H. Pringle запропонував перетискати гепатодуоденальну зв'язку для зменшення інтраопераційної крововтрати при резекції печінки [3]. Ця методика була названа на честь автора маневром Прингла (МП) та до цього часу залишається основним способом контролю крововтрати під час маніпуляцій на печінці. Оскільки МП передбачає короточасні періоди ішемії/реперфузії (І/Р) печінкової тканини та зниження центрального венозного тиску, то часто стає причиною пошкодження гепатоцитів та виникнення гострої печінкової недостатності (ГПН) у післяопераційний період [4]. Крім того, дослідження в галузі патофізіології печінки показали, що ішемія при виконанні МП викликає виснаження енергетичних резервів гепатоцитів, внутрішньоклітинне накопичення натрію та кальцію,

генерування активних форм кисню та оксиду азоту, спричиняючи пошкодження життєво важливих органел клітин [5]. Тоді як реперфузія зумовлює морфофункціональні зміни на молекулярному рівні, спрямовані на утилізацію ішемізованої тканини. Гепатоцити продовжують продукувати високі рівні активних форм кисню, підвищується проникність мітохондріальної мембрани, знижується рН. Активація продукції цитокінів, системи комплементу, накопичення вільних радикалів, виснаження антиоксидантних систем внаслідок І/Р є пусковим механізмом апоптозу та некрозу гепатоцитів, який, як наслідок, призводить до ГПН [6, 7].

Таким чином, однією з основних неподоланих проблем при технічно складних резекціях печінки є ГПН внаслідок І/Р. Нашою метою було вивчення світового досвіду щодо можливості запобігання ГПН при резекціях печінки.

Програми адаптації печінки до І/Р. Незважаючи на той факт, що перша успішна гемігепатектомія з приводу онкологічного захворювання була виконана Lortad-Jacob та Robert у Парижі в 1953 р., патогенетичні механізми виникнення адаптації печінки до І/Р-пошкодження ще не з'ясовані [8]. За даними низки метааналізів, безпечна тривалість ішемії печінки, тобто при якій ризик розвитку ГПН у післяопераційний період є мінімальним, становить 120 хв та, згідно з різними джерелами, може бути подовжена до 300 хв для здорової паренхіми та до 200 хв для патологічно зміненої печінки [9]. Ризик виникнення пошкодження печінки та пострезекційної ГПН прямо пропорційний загальному часу ішемії та підвищений у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки. У літературі описано застосування різних схем І/Р: 20/5, 15/5, 12/3, 30/5 хв відповідно, однак до сьогодні не визначені залишаються оптимальний час та кількість таких циклів [10].

Розуміючи зазначену проблему, провідні центри гепатобілярної хірургії почали розробляти способи профілактики патологічного ефекту І/Р у хворих онкологічного профілю. Програми ішемічного запобігання застосовують для підготовки тканини печінки до тривалої подальшої інтраопераційної ішемії та зниження рівня пошкодження гепатоцитів [11]. На сьогодні, окрім двох видів ішемічної адаптації (віддалене

ішемічне запобігання (ВІЗ) та модифікований маневр Прінгла (ММП)), відомі спроби фармакологічної адаптації печінки до І/Р-пошкодження [9].

Методика ММП передбачає інтраопераційне створення коротких циклів І/Р печінки з подальшою довготривалою ішемією. В онкології ефективність використання ММП доведена на етапі експерименту. К. Sun та співавтори отримали достовірно нижчі показники апоптотичного індексу та вищу концентрацію білків антиоксидантної системи в досліджуваній групі з відновленням кровотоку гепатодуоденальною зв'язкою на 2/3/5 та 7 хв, причому функціональний стан мітохондрій був наближений до норми, тоді як в контрольній групі структурне пошкодження органел було значним [12]. З використанням ММП W.-X. Zhang та співавтори досягли нижчих показників аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), NF-κB p65, індексу апоптозу, цитохрому c, TUNEL та Bcl-2 протеїну порівняно із застосуванням класичного МП [13]. У низці публікацій описано підвищення експресії антиапоптотичних білків при використанні ММП [14].

В експериментальній трансплантології протективний ефект ММП також активно досліджується [15]. За даними опублікованих праць, післяопераційні показники амінотрансфераз, частота виникнення ГПН, післяопераційні ускладнення (у тому числі й реакції відторгнення трансплантата) та однорічна виживаність істотно не відрізнялися між групами. Проте під час оцінки морфологічних показників виявлено нижчий ступінь пошкодження печінкової тканини в групі із застосуванням ММП, що мало пряму залежність зі сприятливими посттрансплантаційними результатами. Такий ефект використання ММП пояснюють підвищенням активації аутофагів в перипортальних зонах та додаткових шляхів відновлення внутрішньоклітинного аденозинтрифосфату (АТФ). А. R. Knudsen та співавтори продемонстрували зменшення

кількості некротичних клітин на 30% після резекцій печінки з використанням цієї методики [16].

Ще одним напрямком запобігання патологічному впливу І/Р є доопераційна адаптація печінки, або ВІЗ, що передбачає короткі періоди І/Р віддаленого органа чи тканини до початку резекції печінки [17]. ВІЗ застосовується з метою збереження графту печінки, нирки та міокарда під час трансплантації, проте до цього часу активно досліджуються доцільність та безпека використання такого підходу при розширених резекціях печінки в онкохірургії. Характеристика результатів застосування ВІЗ в експериментальній онкології наведена в табл. 1.

За аналізом опрацьованих джерел літератури в досліджуваній групі з використанням ВІЗ продемонстровано нижчі показники амінотрансфераз, TNF, інтерлейкіну-6, ксантину, ксантиноксидази, ЛДГ, нижчий ступінь лейкоцитарної інфільтрації та рівня пошкодження ендотелію, вищі рівні клітинного АТФ порівняно з контрольною групою.

Актуальним залишається вивчення патофізіологічних шляхів впливу ВІЗ на виникнення адаптації печінки до І/Р-пошкодження. Відомо, що провідним фактором активації адаптації є аденозин, який стимулює синтез NO та, стимулюючи протеїназу С та p38 MAP, активує каскад сигнальних шляхів регенерації печінки. Застосування ВІЗ стимулює синтез білків теплового шоку, що пригнічують прозапальні транскрипційні фактори і таким чином послаблюють запальну відповідь. Також доведено, що ефект адаптації тканин печінки відбувається завдяки активації білків родини гемоксигенази, зокрема гемоксигенази-1, що зменшують рівень пошкодження гепатоцитів [30].

На сьогодні активно досліджується можливість використання ряду фармакологічних агентів з метою досягнення адаптації оперованої печінки до ефекту І/Р [31, 32]. Т. Toyoda та співавтори оцінювали ефект внутрішньовенного введення мілринону та продемонстрували нижчі рівні АсАТ, АлАТ, ЛДГ

Таблиця 1. Характеристика результатів застосування ВІЗ

Автор	Експериментальні тварини	Схема ВІЗ	Час ішемії, хв	Час реперфузії, хв	Оцінка маркерів	Результат	Механізм захисної дії
J. Lloris-Carsi et al., 1993 [18]	Кролі	3 (5 I+10 P)	90	90	АлАТ, АсАТ	Нижчі рівні АлАТ, АсАТ	Не досліджували
C. Peralta et al., 1997 [19]	Кролі	10 I+10 P	90	90	АлАТ, АсАТ, печінкова мікроциркуляція	Нижчі рівні АлАТ, АсАТ та лактатдегідрогенази (ЛДГ)	Активация аденозин- та NO-залежних шляхів
T. Yoshizumi et al., 1997 [20]	Кролі	5 I+10 P	40	120	АлАТ, АсАТ, TNF, загальна виживаність	Нижчі рівні трансаминаз та ЛДГ, TNF та ↑ рівня АТФ	Не досліджували
H. Nakayama et al., 1999 [21]	Щури	10 I+10 P	45	40 хв–24 год	АлАТ, АсАТ, тканинний АТФ, оцінка гістопрепарату	Нижчі рівні АлАТ, АсАТ, ↑ рівня аденозину, ↓ пошкодження тканини	Активация аденозин-залежних шляхів
J. Howell et al., 2000 [22]	Миші	5 I+10 P	30	30 хв–24 год	АлАТ, АсАТ, лейкоцитарна інфільтрація	Нижчі рівні АлАТ, АсАТ, лейкоцитарної інфільтрації	Активация аденозин-залежних шляхів
R. Ricciardi et al., 2001 [23]	Свині	15 I+15 P	120	240	АлАТ, АсАТ, функція графту, оцінка кровотоку	Нижчі рівні АлАТ, АсАТ, ↑ функціональної спроможності графту	Не досліджували
S. Ishii et al., 2001 [24]	Щури	10 I+10 P	40	6–48 год	Трансаминази, ЛДГ, рівень некрозу, апоптозу	Нижчі рівні трансаминаз, ЛДГ, рівня некрозу та апоптозу	Не досліджували
C. Peralta et al., 2002 [25]	Щури	10 I+10 P	90	90	Ксантин, ксантиноксидаза, глутатіон, супероксиддисмутаза, ліпідпероксидаза, трансаминази	↓ рівня ксантину, ксантиноксидази із ↓ нейтрофільної інфільтрації, рівня окислительно-го стресу	Активация ксантин- та ксантиноксидантних шляхів ПОЛ
H. Ajamieh et al., 2002 [26]	Щури	10 I+10 P	90	90	Трансаминази, рівень окислительного стресу, дослідження гістопрепаратів	Нижчі рівні трансаминаз, ↓ ступеня пошкодження гепатоцитів та рівня окислительного стресу	Не досліджували
A. Serafin et al., 2002 [27]	Щури	10 I+10 P	60	2–24 год	Мікроциркуляторні зміни, активация нейтрофілів, активация перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ)	↓ ступеня пошкодження гепатоцитів та гепатоцитів, що зазнали жирової дистрофії	Активация NO-залежних шляхів
R. Koti et al., 2002 [28]	Щури	5 I+10 P	45	120	Трансаминази, NO, рівень оксигенації гепатоцитів	Нижчі рівні АлАТ, АсАТ, ↑ рівня оксигенації гепатоцитів	Активация NO-залежних шляхів
Y. Iwasaki et al., 2002 [29]	Щури	10 I+10 P	15 по 3 чи 45 хв	До 180 хв	Трансаминази, TNF, дослідження гістопрепарату	Нижчі рівні амінотрансфераз в групі з використанням 3 коротких циклів І/Р порівняно з одним тривалим	Активация NO-залежних шляхів

I – ішемія; P – реперфузія; TNF – tumor necrosis factor – фактор некрозу пухлини.

Таблиця 2. Характеристика застосування ВІЗ у людини

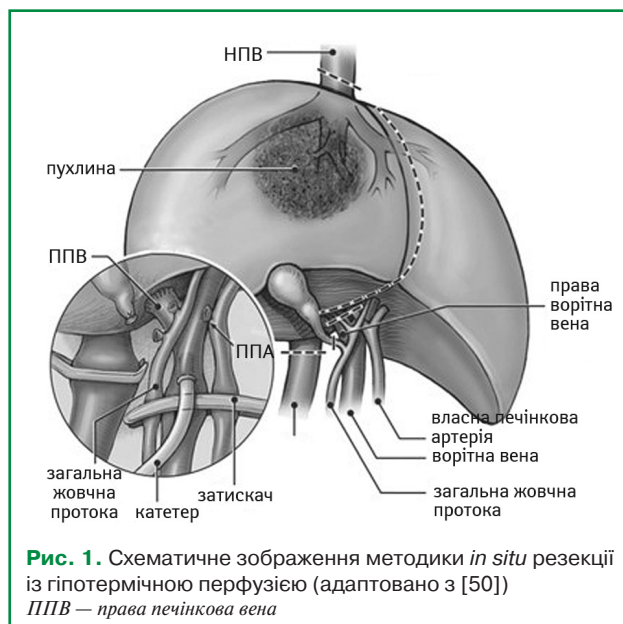
Автор	Кількість пацієнтів (контрольна група/ досліджувана група)	Лабораторні показники	Позитивний результат	Негативний результат
D. Azoulay et al., 2005 [39]	91 (45/46)	Нижчі рівні трансаміназ	Краща толерантність до ішемії	Зниження функціональної можливості графту в ранній післяопераційний період
W. Jassem et al., 2006 [40]	23 (14/9)	Нижчі рівні трансаміназ	Краща толерантність до ішемії, ↓ нейтрофільної та тромбоцитарної інфільтрації в печінкову тканину	
M. Cescon et al., 2006 [41]	47 (24/23)	Нижчі рівні трансаміназ, загального білірубину	↓ кількості некротизованих гепатоцитів, відсутність інфільтрації в печінкову тканину	
A. Amador et al., 2007 [42]	60 (30/30)	Нижчі рівні трансаміназ	↓ кількості апоптотичних клітин та кількості повторних операцій	

у досліджуваній групі [33]. Автори повідомили, що мідринон активує захисні механізми шляхом інгібування PI3K-Akt, NOS сигнальних шляхів. Також доведена ефективність використання діоксину, пропופолу, севофлюрану, агоністів до рецептора аденозину A_2A для запобігання I/P-пошкодженню печінки [34].

Усе більше публікацій демонструють ідентичні шляхи виникнення адаптації при використанні ВІЗ та ММП. Z.-Q. Zhao та співавтори (2003) довели, що активація захисних механізмів, спрямованих на адаптацію клітини до біохімічних та ішемічних змін при застосуванні ВІЗ та ММП, відбувається впродовж декількох хвилин після настання реперфузії. В експериментальній онкології при застосуванні ММП на фоні ВІЗ отримано нижчі рівні печінкових трансаміназ, підвищення толерантності гепатоцитів до гіпоксії, швидкості клітинної проліферації порівняно з використанням лише одного з методів [35].

Досліджуючи ефективність ВІЗ та ММП S. Feyzizadeh та співавтори одержали однакові показники АлАТ, АсАТ, супресії цитокінів, а також ступеня підвищення активності антиоксидантних ферментів в обох групах [36]. B.Q. Wu та співавтори отримали ідентичні рівні генерування супероксидних радикалів [37]. Отже, аналіз ефективності ВІЗ та ММП не показав статистично значимої переваги застосування одного методу над іншим.

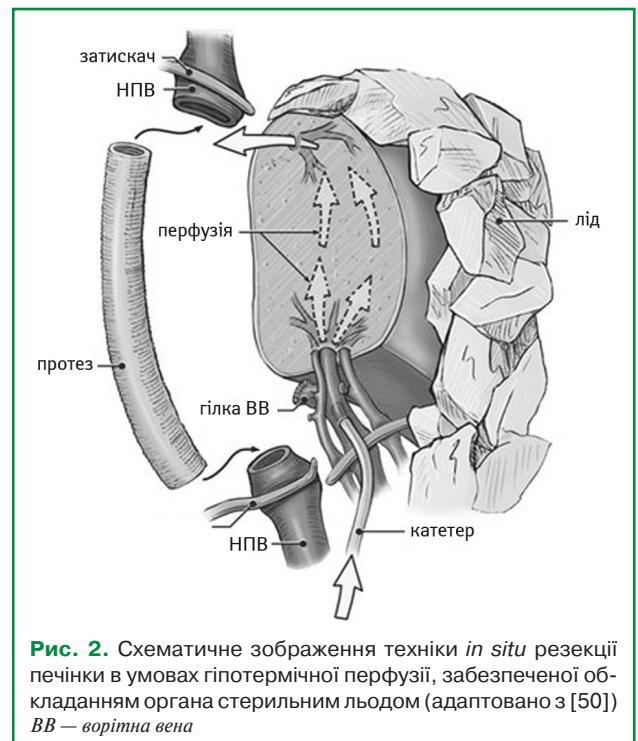
Низка хірургічних центрів, що вивчають проблеми печінкової недостатності (ПН), почали проводити експериментальні дослідження ефективності застосування ВІЗ у людей [38] (табл. 2). Метод передбачає ішемію однієї нижньої кінцівки на рівні верхньої третини стегна за допомогою манжетки. Процедуру виконують під загальним знеболенням на операційному столі під контролем основних показників життєдіяльності.



Тривалість 1-го періоду ішемії становить 10 хв та передбачає виконання трьох циклів із 10-хвилинною перервою без ішемії кінцівки. По завершенню ВІЗ розпочинається оперативне втручання. Результати досліджень демонструють зниження показників трансаміназ, зменшення кількості клітин, що зазнали апоптозу з використанням цієї методики. Ефект адаптації найкраще виражений у молодих пацієнтів, у хворих зі стеатозом та при загальній тривалості інтраопераційної ішемії ≥ 40 хв. У пацієнтів старше 60 років ефект адаптації виражений незначно [39].

Ex vivo, ante situm та in situ резекції печінки. Пацієнти з інвазією пухлини в кавальні ворота, НПВ та/чи ПВ становлять групу підвищеного операційного ризику. Використання стандартних прийомів судинної оклюзії не дозволяє запобігти таким тяжким інтраопераційним ускладненням, як масивна крововтрата, повітряна емболія, ретроградна кровотеча з НПВ та ПВ при виконанні МП, а також ГПН у ранній післяопераційний період внаслідок тривалої теплової ішемії [43].

З метою профілактики масивної крововтрати при резекції печінки з приводу пухлини, що поширюється на кавальні ворота, з інвазією в підпечінковий сегмент НПВ або в устя ПВ, провідні хірургічні центри рекомендують виконувати резекцію печінки в умовах тотальної судинної оклюзії печінкового кровотоку шляхом перетискання гепатодуоденальної зв'язки та НПВ у піддіафрагмальному та підпечінковому відділі. Недоліками цієї методики є гемодинамічна нестабільність внаслідок зупинки кровообігу через НПВ та ПН, спричинена I/P-ефектом [44].



Таблиця 3. Характеристика пацієнтів, яким виконано *ex situ* резекції печінки

Автор	Кількість випадків	Гістологічний тип	Внутрішньолікарняна летальність	Кількість видалених сегментів	Час операції, год	Агепатична фаза, хв	Ускладнення	Післяопераційний період
K. Yanaga et al., 1993 [54]	2	мКРР	0	Усі >2	У середньому 14,5	У середньому 232	Відсутні	Рецидив (n=1)
T. Yagyu et al., 1994 [55]	1	ГЦК	0	6	16		Кровотеча	Без особливостей
K. Hamazaki et al., 1994 [56]	1	мКРР	1	4	13		Кровотеча, ПН	ІВ
E. Forni et al., 1995 [57]	3	мКРР	1	3	14		Кровотеча	ІВ
Y. Shimahara et al., 1998 [58]	2	ГЦК	1	Усі >2	У середньому 10,4	У середньому 215	ПН	Без особливостей
K. Oldhafer et al., 2000 [59]	22	мКРР (n=9), лейоміосаркома (n=3), ГЦК (n=3), холангіоцелюлярний рак (n=2), пухлина Клацкіна (n=4), нодулярна гіперплазія (n=2)	6	У 17 випадків >2; у 5 ≤2	У середньому 13,5	У середньому 338	ПН (n=6), сепсис (n=6)	Алогенна трансплантація печінки (n=4), рецидив (n=10)
J. Lodge et al., 2000 [60]	4	мКРР	1	Усі >2	Інформація відсутня (ІВ)	У середньому 222,5	Дихальна та печінкова недостатність (n=1)	Рецидив
D. Lechaux et al., 2002 [61]	1	ГЦК		4	12	330	Немає	Без особливостей
A.K. Chui et al., 2003 [62]	1	Холангіокарцинома	0	6	15,5	330	Асцит	Без особливостей
S. Gruttadauria et al., 2005 [63]	2	мКРР	0	Усі >2	В середньому 14	У середньому 240		Без особливостей
G. Fusai et al., 2006 [64]	1	Феохромоцитома	0	1	7	120	Немає	Без особливостей
U. Boggi et al., 2006 [65]	1	Травма печінки	1		ІВ	168	Дихальна недостатність	ІВ
A. Hemming, M.S. Catral, 1999 [66]	3	мКРР	0	Усі >2	ІВ	У середньому 225	Немає	Без особливостей
T. Ikegami et al., 2008 [67]	1	Гемангіоми	0	6	16	351	Тромбоз портальної вени	Без особливостей
K. Sugimachi et al., 2010 [68]	1	ГЦК	0	4	19,3	364	Немає	Без особливостей
Публікації китайською мовою, 2005–2011 [69–71]	5	ГЦК (n=2), гемангіома (n=1), холангіоцелюлярний рак (n=1), гематома (n=1)	0	Усі >2	У середньому 12,5	У середньому 270	Кровотеча (n=1), плевральний випіт (n=2)	Без особливостей

Доведено, що ризик виникнення ГПН при тривалості нормоішемії 60–85 хв за відсутності супутньої патології печінки є мінімальним. Виконання технічно складних операцій з резекцією, реконструкцією, протезуванням НПВ та/або ПВ перевищує час безпечної теплової ішемії печінки, тому для сповільнення метаболізму печінки та подовження часу ішемії запропоновано охолодження органа в умовах тотальної судинної оклюзії [45]. Відомо, що при зниженні температури на кожні 10 °С швидкість метаболізму гепатоцитів зменшується в 1,5–2 рази. Оскільки охолодження також індукує пошкодження гепатоцитів, оптимальна температура гіпотермії органа становить 2–4 °С. Через 4 год гіпотермічної перфузії печінка використовує майже 95% енергетичних запасів, що й визначає толерантність органа до ішемії [46].

Застосування консервуючих розчинів гістидин-триптофан-кетоглутарату та Віконсинського університету дозволяє збільшити час безпечної тривалості ішемії, зменшити побічні ефекти І/Р та гіпотермії, знизити ризик виникнення ГПН, поліорганної недостатності, інфекційних ускладнень у післяопераційний період, а також є джерелом енергетичних речовин в анаеробних умовах [47].

На сьогодні відомі три методики резекції печінки в умовах тотальної судинної оклюзії з гіпотермічною перфузією, які почали застосовувати в умовах хірургії печінки при мКРР із 1988 р. Ці операції є окремими етапами трансплантації печінки: *ex vivo*, *ante situm* та *in situ* [48].

J.G. Fortner та співавтори у 1974 р. вперше застосували *in situ* резекцію в умовах тотальної судинної оклюзії з гіпотермічною перфузією [49]. Ця методика вважається технічно найменш

складною із трьох вищезгаданих. Першим етапом мобілізують печінку, виділяють над- та підпечінкові сегменти НПВ, ворітну вену, загальну печінкову артерію, печінкову протоку гепатодуоденальної зв'язки та накладають на зазначені структури судинні затискачі. Наступним етапом виконують венотомію НПВ для відтоку та катетеризують ворітну вену для перфузії гіпотермічним консервуючим розчином (рис. 1).

Місцеву гіпотермію забезпечують шляхом поміщення печінки в холодний консервуючий розчин або за допомогою обкладання органа стерильним льодом (рис. 2).

По завершенню основного етапу операції печінку промивають від консервуючого розчину 5% розчином альбуміну або 300–500 мл крові хворого з наступним ушиттям отвору НПВ та ворітної вени. На заключному етапі виконують судинну реконструкцію для відновлення печінкового кровотоку [51].

Методика *in situ* з гіпотермічною перфузією забезпечує обмежену мобільність печінки, що ускладнює доступ до пухлин паракавальної зони, особливо при інвазії НПВ та/або ПВ. Оскільки печінка залишається в черевній порожнині, температуру органа вдається знизити тільки до 13–20 °С, що обмежує безпечний час ішемії до 2 год.

У літературі застосування *in situ* резекції представлено окремими клінічними випадками. Для запобігання можливим післяопераційним ускладненням методики *in situ* з гіпотермічною перфузією деякі спеціалізовані центри надають перевагу виконанню трансекції паренхіми без застосування ішемії, а тотальну зупинку кровообігу в печінці виконувати тільки на етапі судинної резекції та реконструкції [52]. Низка хірургічних центрів рекомендують відмовитися від рутинного засто-

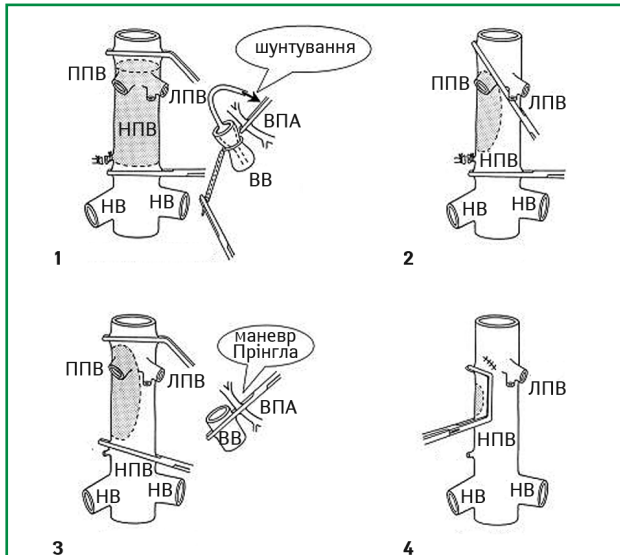


Рис. 3. Схематичне зображення способів судинної реконструкції НПВ. Пунктирними лініями позначено межі пересічення НПВ. 1 — порто-системний вено-венозний шунт; 2 — тотальна печінкова оклюзія; 3 — резекція ПВ з сегментом НПВ з наступною реконструкцією ПВ (надпечінкову НПВ затискають по діагоналі зі збереженням відтоку крові по ПВ, що не залучена у пухлинний процес); 4 — резекція ПВ та сегмента НПВ з наступним ушиттям дефектів (адаптовано з [51])

ППВ — права печінкова вена; ЛПВ — ліва печінкова вена; HB — ниркова вена; BB — ворітна вена; ЗПА — загальна печінкова артерія

сування тотальної оклюзії печінкового кровообігу, а резекцію та реконструкцію ворітної вени проводити в умовах затискання ворітної вени зі збереженням артеріальним кровотоком. І навпаки, при маніпуляції на печінковій артерії зберігати венозний кровотік через ворітну вену [53].

Хід операції *ex situ* резекції печінки до накладання судинних затискачів на НПВ та ворітну вену, загальну печінкову артерію, печінкову протоку є аналогічним з технікою *in situ*. За методикою *ex situ* наступним етапом пересікають НПВ чи/та устя головних ПВ, структури гепатодуоденальної зв'язки та вилучають печінку з лапаротомної рани для виконання резекції. На заключному етапі печінковий графт реімплантують з реконструкцією судин та печінкових проток. Етап аутопересадки є ідентичним відповідному етапу ортотопічної трансплантації печінки [52].

На рис. 3 схематично зображено основні різновиди судинної резекції та реконструкції НПВ.

З 1988 по 2011 р. виконано 52 *ex situ* резекції печінки, у 45 випадках оперативне втручання проведено за онкологічними показаннями (гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), холангіокарцинома, лейоміосаркома, метастази колоректального раку) (табл. 3).

Таблиця 4. Характеристика післяопераційної летальності після *ex situ* резекції

№	Вік (років)/стать	Діагноз	Час операції, год	Агепатична фаза, хв	Об'єм резекції печінки (Seg)	Причина смерті
1	63/Ч	мКРР	13	184	I–V	Кровотеча
2	53/Ч	мКРР	14	243	II–V	Кровотеча
3	47/Ч	ГЦК	18	225	II–IV, V, VIII	ГПН
4	58/Ч	мКРР	11	420	I/IV–VIII	ГПН, сепсис
5	48/Ж	Пухлина Клацкіна	16	180	I–V	ГПН, сепсис
6	62/Ч	Пухлина Клацкіна	18	540	Резекція печінково-кавального кон-флюенса	ГПН, сепсис
7	62/Ч	Пухлина Клацкіна	18	540	Резекція печінково-кавального кон-флюенса	ГПН, сепсис
8	55/Ж	Пухлина Клацкіна	13	240	IV–VIII	ГПН
9	52/Ч	мКРР	12	300	I, IV	Пневмонія
10	42/Ж	мКРР	18	240	II, IV–VIII	Дихальна та ниркова недостатність
11	16/Ч	Травма печінки	18	168	Судинна резекція та реконструкція	Респіраторний дистрес-синдром

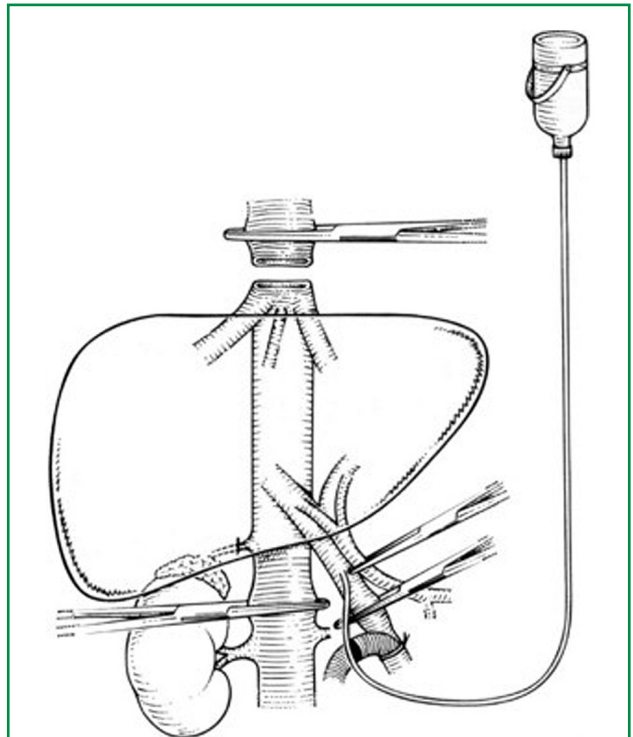


Рис. 4. Схематичне зображення мобілізації печінки за методикою *ante situm* [50]

K.J. Oldhaver та співавтори з 1988 по 1998 р. виконали 52 екстракорпоральні резекції печінки, 22 з яких за методикою *ex situ*, післяопераційна смертність становила 22,5%. Усім пацієнтам виконували ало- або аутовенозне протезування. Середній час операції сягав 10 год (7–21 год). Основний етап тривав близько 450 хв [74].

Основною причиною післяопераційної летальності при *ex situ* резекції була ГПН (6 випадків), також реєстрували легеневу тромбоемболію, кровотечу, дихальну недостатність (табл. 4).

Медіана виживаності хворих після *ex situ* резекції становила 21 міс, двоє хворих перебували під спостереженням 5 та 9 років після операції відповідно. У дослідженні A.W. Hemming та M.S. Catral (1999) описано 7-річну безрецидивну виживаність хворого на ГЦК після *ex situ* резекції [66].

Таким чином, виконання *ex situ* резекції з гіпотермічною перфузією супроводжується високим ризиком (близько 30%) післяопераційних ускладнень. Рівень післяопераційної летальності досягає 25%, а основною причиною смерті є розвиток ГПН. Загальна 5-річна виживаність оперованих хворих за методикою *ex situ* з реконструкцією НПВ становить 22% та без реконструкції НПВ — 27% [73].

З метою зниження рівня післяопераційних ускладнень Т. Hannon та співавтори (1991) запропонували техноло-

гію *ante situm* резекції печінки. Згідно з публікацією відносними показаннями до застосування цієї методики є інвазія пухлини одночасно в головні ПВ та НПВ [74].

Зазначена методика передбачає пересічення надпечінкової НПВ та/або ПВ, діафрагмальних вен з наступним вивихуванням печінки з лапаротомної рани для покращення умов для маніпуляції на судинних структурах (рис. 4).

Після налагодження перфузії гіпотермічним розчином виконують резекцію печінки з подальшим формуванням кава-кавального анастомозу на заключному етапі операції. Методика *ante situm* не передбачає пересічення печінкової протоки та артерії з наступним формуванням протокових та артеріальних анастомозів, а тому дозволяє суттєво знизити рівень післяопераційних ускладнень та смертності порівняно з *ex situ* резекцією.

ВИСНОВОК

Програми ішемічного запобігання дозволяють адаптувати тканину печінки до інтраопераційної ішемії та знизити ризик виникнення в післяопераційний період ГПН при великих резекціях печінки.

Активна розробка та впровадження трансплантологічних технологій в онкохірургії дозволила збільшити когорту радикально оперованих хворих на МКРР із метастатичним ураженням печінки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Cauchy F, Aussilhou B., Dokmak S. et al. (2012) Reappraisal of the risks and benefits of major liver resection in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann. Surg.*, 256: 746–752.
- Sanei B., Sheikhbahei S., Sanei M. et al. (2017) Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: A surgical technique for liver resections. *J. Res. Med. Sci.*, 26(4): 22–52.
- Pringle J.H. (1908) V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann. Surg.*, 48(4): 541–549.
- Stokfisz K., Ledakowicz-Polak A., Zagorski M. et al. (2017) Ischaemic preconditioning — Current knowledge and potential future applications after 30 years of experience. *Adv. Med. Sci.*, 62(2): 307–316.
- Ko H.M., Joo S.H., Jo J.H. et al. (2017) Liver-Wrapping, Nitric Oxide-Releasing Nanofiber Downregulates Cleaved Caspase-3 and Bax Expression on Rat Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplant. Proc.*, 49(5): 1170–1174.
- Hu C., Li L. (2017) Preconditions for eliminating mitochondrial dysfunction and maintaining liver function after hepatic ischaemia reperfusion. *J. Cell. Mol. Med.*, 20(10): 1–13.
- Yue S., Zhou H., Wang X. et al. (2017) Prolonged Ischemia Triggers Necrotic Depletion of Tissue-Resident Macrophages To Facilitate Inflammatory Immune Activation in Liver Ischemia Reperfusion Injury. *J. Immunol.*, 198(9): 3588–3595.
- Robertson F.P., Fuller B.J., Davidson B.R. et al. (2017) An Evaluation of Ischaemic Preconditioning as a Method of Reducing Ischaemia Reperfusion Injury in Liver Surgery and Transplantation. *J. Clin. Med.*, 6(7): 69.
- van Riel W.G., van Golen R.F., Reiniers M.J. et al. (2016) How much ischemia can the liver tolerate during resection? *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, 5(1): 58–71.
- van Golen R.F., Reiniers M.J., Heger M. et al. (2015) Solutions to the discrepancies in the extent of liver damage following ischemia/reperfusion in standard mouse models. *J. Hepatol.*, 62: 975–989.
- Ricca L., Lemoine A., Cauchy F. et al. (2015) Ischemic postconditioning of the liver graft in adult liver transplantation. *Transplantation*, 99(8): 1633–1643.
- Sun K., Liu Z.-S., Sun Q. (2004) Role of mitochondria in cell apoptosis during hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effect of ischemic postconditioning. *World J. Gastroenterol.*, 10(13): 1934–1938.
- Zhang W.-X., Yin W., Zhang L. et al. (2009) Preconditioning and postconditioning reduce hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 8(6): 586–590.
- Yoon S.-Y., Kim C.Y., Han H.J. et al. (2015) Protective effect of ischemic postconditioning against hepatic ischemic reperfusion injury in rat liver. *Ann. Surg. Treat. Res.*, 88(5): 241–245.
- Theodoraki K., Karmanioliou I., Tympana A. et al. (2016) Beyond Preconditioning: Postconditioning as an Alternative Technique in the Prevention of Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid. Med. Cell. Long.*, 21 p.
- Knudsen A.R., Andersen K.J., Hamilton-Dutoit S. et al. (2016) Correlation between liver cell necrosis and circulating alanine aminotransferase after ischaemia/reperfusion injuries in the rat liver. *Int. J. Exp. Pathol.*, 97(2): 133–138.
- Kanori S., Robertson F.P., Mehta N.N. et al. (2016) Effect of Remote Ischaemic Preconditioning on Liver Injury in Patients Undergoing Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Pilot Randomised Controlled Feasibility Trial. *World J. Surg.* DOI 10.1007/s00268-016-3823-4.
- Lloris-Carsi J.M., Cejalvo D., Toledo-Pereyra L.H. et al. (1993) Preconditioning: Effect upon lesion modulation in warm liver ischemia. *Transplant. Proc.*, 25: 3303–3304.
- Peralta C., Hotter G., Closa D. et al. (1997) Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat: Role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology*, 25: 934–937.
- Yoshizumi T., Yanaga K., Soejima Y. et al. (1998) Amelioration of liver injury by ischaemic preconditioning. *Br. J. Surg.*, 85: 1636–1640.
- Nakayama H., Yamamoto Y., Kume M. et al. (1999) Pharmacologic stimulation of adenosine A2 receptor supplants ischemic preconditioning in providing ischemic tolerance in rat livers. *Surgery*, 126: 945–954.
- Howell J.G., Zibari G.B., Brown M.F. et al. (2000) Both ischemic and pharmacological preconditioning decrease hepatic leukocyte/endothelial cell interactions. *Transplantation*, 69: 300–303.

- Ricciardi R., Schaffer B.K., Kim R. et al. (2001) Protective effects of ischemic preconditioning on the cold-preserved liver are tyrosine kinase dependent. *Transplantation*, 72: 406–412.
- Ishii S., Abe T., Saito T. et al. (2001) Effects of preconditioning on ischemia/reperfusion injury of hepatocytes determined by immediate early gene transcription. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 8: 461–468.
- Peralta C., Bulbena O., Xaus C. et al. (2002) Ischemic preconditioning: A defense mechanism against the reactive oxygen species generated after hepatic ischemia reperfusion. *Transplantation*, 73: 1203–1211.
- Ajamieh H., Merino N., Candelario-Jail E. et al. (2002) Similar protective effect of ischaemic and ozone oxidative preconditionings in liver ischaemia/reperfusion injury. *Pharmacol. Res.*, 45: 333–339.
- Serafini A., Rosello-Catafau J. et al. (2002) Ischemic preconditioning increases the tolerance of fatty liver to hepatic ischemia-reperfusion injury in the rat. *Am. J. Pathol.*, 161: 587–601.
- Koti R., Yang W., Dashwood M. et al. (2002) Effect of ischemic preconditioning on hepatic microcirculation and function in a rat model of ischemia reperfusion injury. *Liver Transpl.*, 8: 1182–1191.
- Iwasaki Y., Tagaya N., Hattori Y. et al. (2002) Protective effect of ischemic preconditioning against intermittent warm-ischemia-induced liver injury. *J. Surg. Res.*, 107: 82–92.
- Sheng-Chih Kuo, Yueh-Wei Liu, Ching-Hua Tsai (2016) Ischemic preconditioning in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Formosan Journal of Surgery*, 49(5): 169–173.
- Tian Y.S., Rong T.Z., Hong Y.L. et al. (2013) Pharmacological postconditioning with diazoxide attenuates ischemia/reperfusion-induced injury in rat liver. *Exp. Ther. Med.*, 5(4): 1169–1173.
- Beck-Schimmer B., Breitenstein S., Bonvini J. et al. (2012) Protection of pharmacological postconditioning in liver surgery: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann. Surg.*, 256(5): 837–845.
- Toyoda T., Tosaka S., Tosaka R. et al. (2014) Milrinone-induced postconditioning reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats: the roles of phosphatidylinositol 3-kinase and nitric oxide. *J. Surg. Res.*, 186(1): 446–451.
- Yamanaka K., Houben P., Bruns H. et al. (2015) A systematic review of pharmacological treatment options used to reduce ischemia reperfusion injury in rat liver transplantation. *PLoS ONE*, 10(4): 122–214.
- Zhao Z.-Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. (2003) Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 285: 579.
- Feyziadeh S., Badalzadeh R. (2017) Application of ischemic postconditioning's algorithms in tissues protection: response to methodological gaps in preclinical and clinical studies. *J. Cell. Mol. Med.*, 21(10): 2257–2267.
- Wu B.Q., Chu W.W., Zhang L.Y. et al. (2007) Protection of preconditioning, postconditioning and combined therapy against hepatic ischemia/reperfusion injury. *Chin. J. Traumatol., English Edition*, 10(4): 223–227.
- Kanori S., Robertson P., Naimish N. et al. (2016) Effect of Remote Ischaemic Preconditioning on Liver Injury in Patients Undergoing Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Pilot Randomised Controlled Feasibility Trial. *World J. Surg.*, 41(5): 1332–1330.
- Azulay D., Del Gaudio M., Andreani P. et al. (2005) Effects of 10 minutes of ischemic preconditioning of the cadaveric liver on the graft's preservation and function: the ying and the yang. *Transplantation*, 80: 133–139.
- Jassem W., Fuggle S.V., Cerundolo L. et al. (2006) Ischemic preconditioning of cadaver donor livers protects allografts following transplantation. *Transplantation*, 81: 169–174.
- Escoson M., Grazi G.L., Grassi A. et al. (2006) Effect of ischemic preconditioning in whole liver transplantation from deceased donors. A pilot study. *Liver Transpl.*, 12: 628–635.
- Amador A., Grande L., Marti J. et al. (2007) Ischemic pre-conditioning in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized clinical trial. *Am. J. Transplant.*, 7: 2180–2189.
- Wentao W., Lunan Y., Jianyong L. et al. (2016) Ex Vivo Liver Resection and Auto-transplantation. *Operative Techniques in Liver Resection*: 331–335.
- Cauchy F., Brustia R., Perdigo F. et al. (2016) In situ hypothermic perfusion of the liver for complex hepatic resection: surgical refinements. *World J. Surg.*, 40(6): 1448–1453.
- Li D.-Y., Shi X.-J., Li W. et al. (2016) Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning provide combined protective effect against ischemia/reperfusion injury. *Life Sci.*, 150: 76–80.
- Olthof P.B., Reiniers M.J., Dirkes M.C. et al. (2015) Protective Mechanisms of Hypothermia in Liver Surgery and Transplantation. *Mol. Med.*, 21(1): 833–846.
- Hameed A.M., Laurence J.M., Lam V.W. et al. (2017) A systematic review and meta-analysis of cold in situ perfusion and preservation of the hepatic allograft: working towards a unified approach. *Liver Transpl.*, 23(12): 1615–1627.
- Azulay D., Maggi U., Lim C. et al. (2014) Liver resection using total vascular exclusion of the liver preserving the caval flow, in situ hypothermic portal perfusion and temporary porta-caval shunt: a new technique for central tumors. *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, 3(3): 149–153.
- Fortner J.G., Shiu M.H., Kinne D.W. et al. (1974) Major Hepatic Resection Using Vascular Isolation and Hypothermic Perfusion. *Ann Surg.*, 180(4): 644–651.
- McGillivray I.D., Hemming A.W. (2015) Ex vivo and in situ hypothermic hepatic resection (<https://clinicalgate.com/ex-vivo-and-in-situ-hypothermic-hepatic-resection/>).
- Lodge P.J.A., Ammori B.J., Rajendra Prasad K., Bellamy M.C. (2000) Ex Vivo and In Situ Resection of Inferior Vena Cava With Hepatectomy for Colorectal Metastases. *Ann. Surg.*, 231(4): 471–479.
- Cauchy F., Brustia R., Perdigo F. et al. (2016) In situ hypothermic perfusion of the liver for complex hepatic resection: surgical refinements. *World J. Surg.*, 40(6): 1448–1453.
- Azulay D., Pascal G., Salloum C. (2013) Vascular reconstruction combined with liver resection for malignant tumours. *Br. J. Surg.*, 100(13): 1764–1775.
- Yanaga K., Kishikawa K., Shimada M. et al. (1993) Extracorporeal hepatic resection for previously unresectable neoplasms. *Surgery*, 113: 637–643.
- Yagyu T., Shimizu R., Nishida M. et al. (1994) Reconstruction of the hepatic vein to the prosthetic inferior vena cava in fight extended hemihepatectomy with *ex situ* procedure. *Surgery*, 115: 740–744.
- Hamazaki K., Yagi T., Inagaki M. et al. (1994) Hepatectomy with extracorporeal circulation for liver metastasis from colon carcinoma located at the confluence of the major hepatic vein: a case report. *Hepatogastroenterology*, 41: 150–153.
- Forni E., Meriggi F. (1995) Bench surgery and liver autotransplantation. Personal experience and technical considerations. *G. Chir.*, 16: 407–413.

58. Shimahara Y., Yamaoka Y., Morimoto T. et al. (1998) Surgical treatment for hepatocellular carcinoma: liver resection using transplantation techniques (in Japanese). *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 99: 208–213.
59. Oldhafer K., Lang H., Schlitt H. et al. (2000) Long-term experience after ex situ liver surgery. *Surgery*, 127: 520–527.
60. Lodge J.P., Ammori B.J., Prasad K.R. et al. (2000) Ex vivo and in situ resection of inferior vena cava with hepatectomy for colorectal metastases. *Ann. Surg.*, 4: 471–479.
61. Lechaud D., Megevand J.M., Raoul J.L. et al. (2002) Ex vivo right trisegmentectomy with reconstruction of inferior vena cava and 'flop' reimplantation. *J. Am. Coll. Surg.*, 194: 842–845.
62. Chui A.K., Rao A.R. (2003) Ex situ ex vivo liver resection, partial liver autotransplantation for advanced hilar cholangiocarcinoma: a case report. *Transplant. Proc.*, 35: 402–403.
63. Gruttaudauria S., Marsh J.W., Bartlett D.L. et al. (2005) Ex situ resection techniques and liver autotransplantation: last resource for otherwise unresectable malignancy. *Digest. Dis. Sci.*, 50: 1829–1835.
64. Fusai G., Steinberg R., Prachalias A. et al. (2006) Ex vivo liver surgery for extraadrenal pheochromocytoma. *Pediatr. Surg. Int.*, 22: 282–285.
65. Boggi U., Vistoli F., Del Chiaro M. et al. (2006) Extracorporeal repair and liver autotransplantation after total avulsion of hepatic veins and retrohepatic inferior vena cava injury secondary to blunt abdominal trauma. *J. Trauma*, 60: 405–406.
66. Hemming A.W., Cattral M.S. (1999) Ex vivo liver resection with replacement of the inferior vena cava and hepatic vein replacement by transposition of the portal vein. *J. Am. Coll. Surg.*, 189: 523–526.
67. Ikegami T., Soejima Y., Taketomi A. et al. (2008) Extracorporeal hepatic resection for unresectable giant hepatic hemangiomas. *Liver Transpl.*, 14: 115–117.
68. Sugimachi K., Shirabe K., Taketomi A. et al. (2010) Successful curative extracorporeal hepatic resection for far-advanced hepatocellular carcinoma in an adolescent patient. *Liver Transpl.*, 16: 685–687.
69. Yang Z.Y., Lu Q., Liu X.D. et al. (2010) Ex-vivo liver resection combined with partial liver autotransplantation for hepatocellular carcinoma located at critical site (in Chinese). *Chin. J. Dig. Surg.*, 9: 18–20.
70. Wen H., Huang J.F., Zhang J.H. et al. (2006) Extracorporeal hepatectomy and autotransplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report (in Chinese). *Chin. J. Surg.*, 44: 642–644.
71. Mo Y.W., Wang T.C., Sun Z.W. et al. (2008) Extracorporeal hepatectomy and autotransplantation of residual liver for hepatic space-occupying lesion (in Chinese). *Chin. J. Pract. Surg.*, 28: 880–882.
72. Oldhafer K.J., Lang H., Schlitt H.J. et al. (2000) Long-term experience after ex situ liver surgery. *Surgery*, 127: 520–527.
73. Tuxun T., Aini A., Li Y. (2016) Systematic review of feasibility, safety and efficacy of ex situ liver resection and autotransplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 96(28): 2251–2257.
74. Hannoun T., Borie D., Balladur P. et al. (1991) Ex situ-in vivo hepatic resection. Technique and initial results. *Chirurgie*, 118(5): 292–296.

Ишемически-реперфузионное повреждение печени и его профилактика при больших резекциях печени (обзор литературы)

Е.А. Колесник¹, А.А. Бурлака¹, О.В. Васильев¹, И.А. Тиунова²

¹Национальный институт рака, Киев

²Донецкий национальный медицинский университет, Краматорск

Резюме. Маневр Прингла предполагает пережатие печеночно-двенадцатиперстной связки и является основным способом контроля кровотечения во время резекции печени. Данная методика на патофизиологическом уровне вызывает кратковременные периоды ишемии/реперфузии (И/Р), поэтому часто становится причиной повреждения гепатоцитов и возникновения острой печеночной недостаточности (ОПН) в послеоперационный период. Нашей целью являлось изучение способов профилактики ОПН при выполнении больших резекций печени. Актуальным вопросом гепатобилиарной

хирургии является изучение патогенетических механизмов возникновения адаптации гепатоцитов к И/Р-повреждению и способы его профилактики. Передовые хирургические центры изучают эффективность двух видов ишемической адаптации, а также возможность использования фармакологических препаратов с данной целью. По результатам проведенного обзора литературы установлено, что программы ишемической адаптации рекомендуется использовать при планировании больших резекций печени для профилактики И/Р-повреждения печени и снижения риска возникновения ОПН в послеоперационный период. Использование трансплантологических технологий в онкохирургии позволит расширить показания к радикальному лечению пациентов с опухолями печени.

Ключевые слова: резекция печени; ишемическая адаптация; печеночная недостаточность; *in situ* резекции; радикальные формы кислорода и оксида азота.

Ischemia/reperfusion injury and its prevention in liver surgery (literature review)

O.O. Kolesnik¹, A.A. Burlaka¹, O.V. Vasilyev¹, I.A. Tiunova²

¹National Cancer Institute, Kyiv

²Donetsk National Medical University, Kramatorsk

Summary. The Pringle maneuver is traditionally used during hepatectomy to reduce blood loss, but the effect on the metabolic function of hepatocytes is potentially harmful. It is invariably complicated by ischemia/reperfusion (I/R) injury, which can reduce the capacity of the liver remnant to maintain adequate postoperative function and cause acute liver failure. The aim of this review was to examine world experience about use of hepatoprotective methods aiming at attenuating I/R injury. Actual topics of hepatobiliary surgery are study the protective mechanisms of various hepatoprotective methods such as ischemic preconditioning, ischemic postconditioning and pharmacological postconditioning. Programs of ischemic warning are recommended to perform at major resection of the liver to prevent ischemic-reperfusion injury of the liver and reduce the risk of occurrence in the postoperative period the acute liver failure. The use of transplant technology in oncosurgery will expand the indications for a radical treatment of patients with tumor lesion of the liver.

Key words: liver resection; ischemic preconditioning; liver failure; *in situ* resection; radical forms of oxygen and nitric oxide.

Адреса:

Бурлака Антон Анатолійович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку

Correspondence:

Burlaka Anton
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute