

SCHALI-T 5 x 5 ml
Composition: titanium dioxide 3 mg in injection water 5 ml
Mode of drug introduction – intramuscularly
Dosage 1 dose: 5 ml
Read carefully application instruction inside of package
STERILIZED, keep in dark place at 15 °C – 30 °C

 **SCHALI**
Name of manufacturer: Cyclolab Ltd.
Address of the manufacturer: H-1097 Budapest, Illatos 7.
Имя и адрес Производителя: Циклолаб Лтд.
Венгрия, 1097 Будапешт, Иллатош пр. 7

ШАЛИТ 5 x 5 мл
Состав: двуокиси титана 3 мг, воды для инъекций 5 мл
суспензия для внутримышечного введения 3 мг/5 мл
1 доза - 5 мл
Смотреть внимательно инструкцию по применению внутри упаковки
СТЕРИЛЬНО
Хранить в защищенном от света месте при температуре 15 °C – 30 °C

Date of expiry / Годен до:
Lot No. / Номер партии:

НАНОПРЕПАРАТЫ И ТЕХНОЛОГИИ для онкотерапии



SCHALI AG
Liechtenstein - Switzerland
Am Bühel 1, FL-9493 Mauren
Tel: +42 3 373 40 94, Fax: + 42 3 377 20 00
Rep. CH-6300 Zug
Tel: +41 41 720 31 78, Fax: + 41 41 720 31 79
Rep. HU 1097 Budapest
Tel. +361 357 66 94, Fax + 361 357 66 95



Лечение злокачественных опухолей внутритканевым введением препаратов SCHALI®

Schali AG

имеет честь предложить результаты разработки нового направления в лечении опухолевых заболеваний, основанного на применении стабилизированных суспензий нанокристаллов диоксида титана и кварца с их облучением светом ИК - лазера.

Прилагаемые материалы содержат:

- Общую информацию о методе и препаратах Стр. 2 - 6;
- Краткую характеристику клинических испытаний Стр. 6-9;
- Иллюстрации к методике применения препаратов Стр. 10 -18;

1. Характеристика препаратов и их свойств

1.1. Препараты серии «Schali» выпущены в одинаковой инъекционной форме и представляют собой белую («Schali-T» и «Schali-D») или почти прозрачную, но также слегка опалесцирующую («Schali-S») жидкость, расфасованную в ампулы по 5 мл. Они все рассчитаны только на внутритканевое (внутримышечное, внутриопухолевое, внутрилимфатическое и т. п.), но не внутривенное введение, хотя это и никак не связано с опасностью материальной эмболии.

Все препараты серии являются устойчивой водной суспензией смеси наночастиц (по 5 мг в каждой ампуле) типа «квантовых точек» («quantum dots»), размеры которых в своем большинстве (85%) находятся в пределах 20 - 80 нм и никогда не превышают 150 нм. Они получены по особой технологии из отобранного минерального (рудного) сырья и защищены от образования агломератов («зерна»). Они состоят преимущественно из двуокиси титана и/или кварца, а также их комплекса с нуклеотидом - натриевой солью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Все представители серии являются одними из первых в мире, подготовленных к внедрению в соответствии с Международными фармакопейными нормативами, лекарственных препаратов, которые позволяют реализовать возможности современных медицинских нанотехнологий. Ни по составу, ни по методике применения и механизма действия, близких аналогов они не имеют. Патентная защита обеспечена регистрацией (EP05077473.6 и EP05077475.1) в Европейском патентном бюро, Гаага, Нидерланды.

1.2. Прежде чем говорить об основных механизмах их фармакологической активности, имеет смысл ответить на вопрос: - «В чем главное преимущество наноразмерности химических соединений?». Современная наука полагает: - «В том, что они сочетают в себе способность большинства входящих в их состав компонентов проявлять свои индивидуальные, атомарно-молекулярные свойства с возможностью общего, коллективного взаимодействия».

Для наночастиц SCHALI это, в частности, означает сохранение ими свойств полупроводника. Отсюда следует, что на их огромной поверхности располагается огромное количество энергетически активных центров (электронно-дырочной проводимости, зон «локального перегрева», ионных вакансий), готовых к реакциям энергообмена с другими объектами окружающей их среды.

Одной из таких биологически важных реакций можно считать катализ активных, электронно-возбужденных форм кислорода. Здесь уместно напомнить, что растворенный в водных средах молекулярный кислород – O₂ в обычных атмосферных условиях находится в основном, неактивном, так называемом триплетном состоянии, когда его неспаренные электроны на внешней оболочке вращаются параллельно. Такая молекула фактически не способна к участию в окислительных биологических процессах. Нужно непременно перевести ее в иное, синглетное состояние, когда вышеуказанные электроны приобретут антипараллельные спины. И осуществить эту задачу может только особый катализа-



тор за счет передачи дополнительной энергии извне.

Одним из главных источников такой энергии является свет. В природе, как известно, предусмотрен особый механизм фотосинтеза активного кислорода с помощью специальных химических соединений - фотокатализаторов. В мире растений и микроорганизмов ими являются пигменты из группы хлорофиллов, у животных - гемоглобина. Приспособить их к задачам лечения, в основе которого лежит существенное возрастание окислительных процессов, губительных для большинства патогенных микроорганизмов и клеток злокачественных опухолей, ученые научились уже полвека тому назад.

В наши дни методы лечения с их помощью, или так называемая фотодинамическая терапия, продолжают оставаться в центре внимания исследователей и практиков. Однако они принципиально имеют ряд ограничений. Указанные фотосенсы - пигменты сами уже имеют определенную окраску, поэтому способны поглощать только оптическое излучение соответствующего узкого участка спектра. Как правило, такой свет совпадает с зоной высокой оптической плотности тканей и, поэтому, проникает лишь на небольшую глубину (1-3 мм). Более того, большинство пигментов обладает той или иной собственной токсичностью.

То, что оксиды металлов, особенно титана, железа, серебра и др., также являются мощными фотокатализаторами активного кислорода, известно давно. Но, они оптически непрозрачны. Однако в нанодисперсной форме становятся таковыми во вполне достаточной степени. В отличие от пигментных фотосенсов, максимум их фотокаталитической активности как раз смещен именно в зону наибольшей прозрачности живых тканей, совпадающей также с областью наивысшего поглощения фотонов света молекулами воды и кислорода. Кроме того, наночастицы обеспечивают еще одно важное условие катализа - делают среду неоднородной, гетерогенной, оставаясь в тканевой жидкости нерастворимой структурой - суспензией.

Впрочем, у этих наночастиц есть и ряд других преимуществ. Представляя собой осколки разрушенных гетеро кристаллов, они содержат остатки кристаллической решетки в виде высоко реактогенных химических групп. Без ущерба для своих фотокаталитических свойств, они могут связывать ими также и многие лекарственные соединения. Иначе говоря, они становятся матрицей для особых нано-комплексов, «сендвичей». Подбирая ингредиенты такого комплекса, нетрудно запрограммировать его на избирательную, адресную доставку (в ту или иную биологическую «мишень»), изменение антигенного пейзажа и иммунных взаимоотношений и т. д.

Именно эту роль «проводника» в препаратах SCHALI играет нуклеотид - ДНК. Он способен целенаправленно внедрить содержащий его комплекс во внутриклеточную среду опухолевых (или вирусных) клеток. Наночастица легко проводит его через поры клеточной мембраны, поскольку диаметр пор у этих клеток увеличен, достигая 200 нм и более. С той же наночастицей нетрудно связать и другое нужное лекарственное соединение, например, противоопухолевый агент. И он так же целенаправленно будет доставлен точно по адресу - в опухолевую клетку, к ее мембране и, через поры последней, в центры управления обменом и размножением. Более того, вступив в химическую связь с наночастицей и находящейся на ней ДНК, такое, как правило, токсичное само по себе вещество, временно потеряет агрессивность, и вернет ее только после того, когда попадет в «мишень», и ферменты опухолевой клетки начнут демонтаж доставленного «Троянского коня».

В настоящее время установлены и другие возможности противоопухолевого действия такого рода наночастиц. Одним из них является способность спонтанно накапливаться в окружении опухолевых очагов из-за дефективности образующихся там кровеносных сосудов. Стенки «неоангионов» отличаются избыточной порозностью, и в эти поры сами

по себе как бы «проваливаются» достаточно мелкие наночастицы, если они близки по форме к сферам (точкам). Их скопление, в свою очередь, ведет за собой цепочку неблагоприятных для опухоли последствий (тромбоз сосудов, блокада оттока лимфы, стимуляция фиброза и т. п.). Ставший оптически более плотным, такой участок тканей делается «ловушкой» энергии света при последующем воздействии лазером, источником проникающей радиации и т. п. Кстати, этот процесс может быть использован и с диагностической целью (микроскопия, фотолюминисценция и др.).

Однако пора вернуться к главному механизму - стимулированию в ткани опухоли разрушительной «оксидантной катастрофы». Как уже было отмечено выше, массивный синтез активных форм (синглетных, ионных, аллотропных) кислорода на поверхности фотокатализирующих наночастиц должен быть обеспечен достаточно мощным потоком света, желателен ближнего инфракрасного диапазона (900 - 1000 нм). Для его генерации сегодня, безусловно, предпочтительно использовать соответствующий по мощности лазер.

1.3. Остается сделать так, чтобы этот свет максимально эффективно распределился в объеме тканей в зоне расположения опухоли или ее вероятных метастазов. Если задача облучения касается поверхностных тканей, все проще. Но если опухоль расположена глубоко или экранирована плотными, например, костными образованиями, отложениями солей? Тогда-то и потребуются инъекционная техника, когда и световозбуждаемая суспензия, и сам свет подаются в зону воздействия совместно, через общее устройство. Легко догадаться, что тогда сама жидкость, продолжая играть роль световода, становится инструментом доставки необходимых материалов для синтеза активного кислорода в самых труднодоступных участках. И это также еще один важный отличительный признак методики по патенту «SCHALI».

2. Местное и общее действие препаратов.

2.1. Из сказанного выше легко заключить, что суспензия наночастиц может действовать двояко: и как мощный инструмент деструкции - за счет высоких концентраций активного кислорода, и как терапевтический, лекарственный агент - путем сорбции и деактивации агрессивных соединений или высвобождения предварительно «привитых» биоактивных веществ. Понятно, что при лечении злокачественных новообразований первая из упомянутых сторон является главной, особенно с учетом возможности избирательного, селективного воздействия на клетки, сосуды опухоли и др. Будет не лишним повторить, что подобная возможность является реальной по ряду известных причин. Во-первых, опухолевые, как и бактериальные, клетки слабее, чем у здоровых тканей организма, защищены от окислительного воздействия - они не располагают полным набором антиоксидантных ферментов. Во-вторых, их клеточная мембрана избыточно проницаема для кислорода и образуемых им радикалов, как и мембраны внутриклеточных структур, в частности, митохондрий, лизосомального аппарата, ядра и др. Вторичные продукты окисления этих образований усиливают цитолитический эффект. В-третьих, окислительные реакции нарушают репродуктивные процессы, усиливают зависимость опухолевой клетки от дефицита доставки нуклеотидов, глюкозы и т. д.



2.2. Еще одно важное обстоятельство. Введенные наночастицы - катализаторы являются относительно пассивными участниками возникающего процесса, они не расходуются во время возникающей фотохимической реакции. Стало быть, эта реакция не имеет тенденции затухать во времени. Она может быть возобновлена, повторена, а ее интенсивность зависит только от внешних факторов: мощности фотовоздействия, оптимальности условий распределения света в тканях зоны облучения и др. Определенное положительное значение имеют и некоторые детали самой инъекционной методики. В частности, проникновению наночастиц в объекты - мишени способствует повышение давления внутритканевой жидкости. Ему помогает и сам механизм гидравлического препарирования тканей. Такое препарирование выгодно тем, что обеспечивает продвижение «светоносной жидкости» в соответствии с важными деталями структуры тканей: по ходу ее каркасных элементов, кровеносных сосудов и т. д. Конечно, любая процедура «тугой» внутритканевой инъекции неизбежно является разновидностью травмы («гидравлическая травма»), и обязательно будет иметь те или иные последствия. Как известно, они в значительной степени зависят от свойств инъектируемой жидкости, ее химического состава, осмолярности и др. В этом плане, суспензия препаратов, приготовленная в соответствии с правилами ее разбавления, не представляет собой агрессивную среду. Концентрация наночастиц неощутимо влияет на ее осмолярность, а иного источника коллоидных свойств там не имеется. Поэтому, всасывание жидкого компонента суспензии под действием механизмов «паракапиллярного транспорта» происходит достаточно быстро.

Единственной причиной постинъекционных местных проявлений (отек, краснота и др.) выступает сама травма (разрывы элементов тканей, экстравазация и т. п.), скопление крови и тканевой жидкости в образовавшихся трещинах, карманах, денатурация белка и т. д. В реальных ситуациях какой либо опасности такой терапевтический метод не представляет.

2.3. В то же время, очевидно, что предусматриваемая интенсивная окислительная «нагрузка» на ткани с высокими концентрациями активного кислорода, с точки зрения безопасности для организма, допустима только в форме местного, локального воздействия. Даже с учетом того, что реальное «время жизни» синглетного кислорода крайне мало (в зависимости от степени электронного возбуждения - от долей до одной - двух секунд), при попадании в общий кровоток прежде всего, для режима общего кровообращения, вызвав избыток одного из главных вазодилатационных агентов - монооксида азота (NO), что незамедлительно приведет к развитию коллаптоидной реакции.

Конечно, подобную реакцию можно предвидеть и легко купировать своевременным введением соответствующих вазопрессивных средств. Но, естественно, лучше ее избегать. В частности, за счет тщательного контроля возможности массивной и быстрой утечки фотоактивируемой суспензии наночастиц в общий кровоток (при непосредственной пункции крупного кровяного сосуда или введении в обильно васкуляризируемые ткани). На практике, нетрудно предусмотреть и еще один технический дефект, когда, по ошибке, вводимая жидкость попадет, например, вместо массива ткани, в просвет полого органа.

Это дает повод еще раз подчеркнуть значимость тщательного соблюдения всех методических правил.

2.4. Как подчеркивалось выше, агрессивность суспензии препарата зависит исключительно от эксплуатации ее фотокаталитических свойств. Вне условий интенсивного фотоблучения, наночастицы могут проявлять исключительно положительное, защитное действие: сорбционную инактивацию токсических компонентов тканевой жидкости, «отходов» метаболических реакций и т. п. Оставаясь в тканях, они, сами по себе, не вызывают явных воспалительных или иммунных реакций. Хотя, как свидетельствуют исследования, постепенно подвергаются химическому воздействию (гидролиз) и выводятся из организма в виде кислот, солей и др. По полученным данным, период полувыведения для диоксида кремния составляет 2-3 недели, а для титана - не более 4-6 недель.

2.5. Возможность их общего лечебного действия, в том числе и за счет «корректного» участия в регулировании общих окислительных процессов в организме, чисто теоретически, трудно исключить. Основания для такого предположения очевидны. Имеется и определенный позитивный опыт. Однако этот вопрос пока остается в стадии изучения.

3. Анализ результатов апробации.

3.1. Необходимый объем фотохимических исследований с применением аналитической аппаратуры для прямого измерения интенсивности продукции синглетного кислорода проведен на базе лаборатории компании, производственная подготовка препаратов в полном объеме выполнена по лицензии и под контролем SCHALI AG ведущей лабораторией «Циклолаб», Будапешт, Венгрия. Предварительные клинические испытания в рамках «Пилотного проекта» осуществлены в период 1999 - 2006 г в центре лазерной хирургии Санкт-Петербургской клинической больницы РАН и Центре медицинских нанотехнологий, Москва, Россия.

3.2. Основные данные о характере и объеме клинических испытаний представлены в таблицах 1-3 Приложения. Как можно видеть, для получения репрезентативных материалов в исследовании выбраны три основные группы пациентов: женская - рак молочной железы, мужская - рак предстательной железы, смешанная - очаговые злокачественные новообразования поверхностных тканей (рак кожи, меланобластомы, мягкотканые саркомы).

3.3. Комментировать таблицы можно достаточно кратко. Из них следует, что применение препаратов и способа их употребления во всех наблюдениях обеспечило очевидный



позитивный эффект: от перехода к состоянию полной клинической ремиссии, до стабилизации процесса, в тех случаях, когда до начала лечения он уже находился в стадии генерализации и метастазирования. Характерно, что наличие только факта лимфогенных метастазов возможности контроля опухолевого процесса процедурами внутритканевой инъекции суспензий препаратов не ограничивало.

Таблицы свидетельствуют также, что использование технологии «Schali» в большинстве наблюдений составляло лишь один из компонентов комплексной программы. Что касается хирургических методов, то чаще они носили характер «экономных вмешательств», и были дополнительно мотивированы желательностью патоморфологического контроля. Во многих случаях последующий курс (курсы) ПХТ, по показаниям, проводились с применением препаратов «Schali-D», в некоторых случаях в комплексе с другими уже существующими в практике препаратами. В соответствующих графах таблиц обращают на себя внимание факты отсутствия летальных исходов, как непосредственно, так и при наблюдении в динамике, а также, сколько ни будь существенных осложнений, связанных с примененным методом.

4. Роль и место препаратов и технологий «Schali» в современных программах комплексного лечения опухолей.

4.1. Нет сомнений в том, что принцип комплексного подхода к лечению злокачественных новообразований был, есть и останется основополагающим. Кроме того, фактически ни одно из научно обоснованных направлений онкотерапии при формировании таких программ не попадает в прямые конкурентные отношения с другими. Они лишь более или менее удачно дополняют друг друга.

К какому направлению может тяготеть представленный нанотехнологический вариант? Скорее всего, сразу к нескольким. Поскольку там очевидно присутствие фактора радиации, повод относить его к категории лучевых методов лечения выглядит достаточно весомым. В определенной степени, ряд механизмов и последствий воздействия энергии оптического излучения и проникающей радиации принципиально близки (стимуляция окислительных процессов с образованием перекисных соединений, изменение структуры внеклеточных биополимеров, фиброз и т. п.). Понятно, что при воздействии фотонов или частиц высоких энергий механизм фотокатализа кислорода оказывается несколько иным, но по существу это дела не меняет.

Преимущества фототерапии являются более существенными для лучевого воздействия на такие объекты, как поджелудочная железа, органы мочеполовой сферы и др. Кроме того, в отличие от обычных методов радиационной терапии, фототерапию легко использовать не до или после, а непосредственно во время хирургического вмешательства, например, для инактивации трудно удаляемых узлов, метастазов. С другой стороны, фототехнологии вряд ли применимы для лечения опухолей головного мозга, периферии легких и др.

4.2. Правда, в последнее время появились серьезные резоны выделить все известные способы, связанные с применением оптического излучения (лазерная коагуляция, интестистициальная термотерапия, фотодинамическая терапия) в особую группу. Впрочем, вопросы классификации, как это принято, относятся исключительно к компетенции научной общественности.

4.3. Некоторые особенности и возможности представленной нанотехнологии позволяют причислить ее к химио- и даже иммунотерапии опухолей. Причем, в этой области уже имеются (и еще более ярко просматриваются) перспективы сделать ее исключительно селективной, в смысле избирательной.

4.4. Эта технология имеет и важную профилактическую направленность. Речь может идти не только о локальных «предопухолевых» заболеваниях, но и о «сомнительных» изменениях ткани функционально важных органов (раки «ин ситу»), когда целесообразность радикального удаления и реконструкции зоны поражения делается проблематичной. «Нано-фотокаталитическое» воздействие представляется также возможным кандидатом на роль онкотерапии «первой линии». Доступность осуществления в широкой сети практических лечебных учреждений, относительно малая затратность и ряд других моментов позволяют рассматривать эту технологию как организационно удачный метод «скорой онкологической помощи», во всяком случае, для некоторых форм онкопатологии.

5. Дополнение:

5.1. Примечательной особенностью препаратов можно считать их принадлежность к категории натуральных продуктов. На всех этапах переработки природного минерального сырья применены только механические (измельчение, фильтрация, ресуспендирование и т. п.) или электротермические технологии, не изменяющие исходную, естественную нанокристаллическую структуру и свойства материала.

Использованный в препарате «Schali-D» компонент - натриевая соль ДНК изготовлен из натурального сырья (молоко осетровых рыб) без применения методов химического синтеза.

5.2. Более полный обзор основных свойств различных наночастиц, способов их получения и применения в современной медицине содержится в публикациях:

- «Лечебное серебро и медицинские нанотехнологии. (Treatment by silver as a nanotechnology in medicine)». Балюзек Ф.В., Куркаев А.С., Сквирский В.Я. Изд. «Эко-Атом», СПб, 2006, 96 стр. (Изд. «Диля», СПб, 2007);
- "Nanotechnology to medicine". F.V. Ballyuzek, A.S. Kurkayev, L. Szente. Budapest, 2007, 132 с.



Таблица №1
Рак молочной железы

Стадии прогресса	Кол-во	Длительность наблюдения	Дополнения РХ ПХ ПХТ	Результаты			
				Рем.	Стаб.	Про.	Л/исх
T 2-3 N0 M0	6	4** - 2*-	4 - 4	6	-	-	-
T 2-3 N1-2Mx	19	9**-8*-2	9 - 16	15	4	-	-
T 2-3 N+M+	4	2**-1*-1*	- 4 4	-	2	2	-

Примечания:** - более 5 лет; * - более 3 лет; РХ – радикальная хирургия; ПХ – паллиативная хирургия; ПХТ – полихимиотерапия; Рем. – ремиссия; Стаб.- стабилизация; Про. – прогрессия, Л/исх. – летальный исход



Таблица №2
Рак предстательной железы

Стадии прогресса	Кол-во	Длительность контроля	Дополнения ПХ ХТ ГТ	Результаты			
				Рем.	Стаб.	Про.	Л/исх
Менее 7	4	1** - 1*-2	1 2 3	3	1	-	-
Более 7	8	4**-3*-1	2 6 4	4	3	1	-

Примечания: Обозначения аналогичны Табл. 1, ГТ – гормонотерапия; ПХ – ТУР при явлениях дизурии



Таблица №3
Другие злокачественные новообразования

Стадии прогресса	Кол-во	Длительность наблюдения	Дополнения Х ПХТ	Результаты			
				Рем.	Стаб.	Про.	Л/исх
Эпидермальный рак	6	5** - 1*-	2 -	6	-	-	-
Меланома	4	2** -2*-	2 3	3	1	-	-
Саркома (фибро.)	2	2** - -	2 1	2	-	-	-

Примечания: обозначения аналогичны Табл. 1 и 2

Структура и свойства препаратов

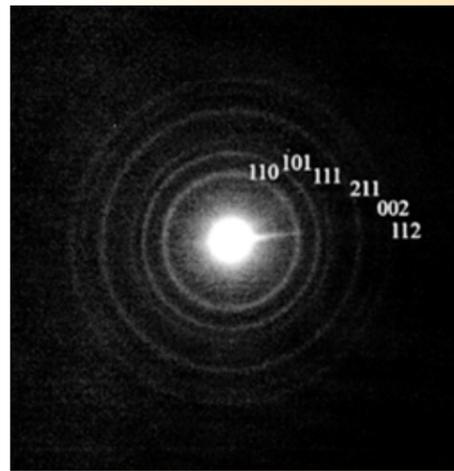


Рис. 1. Наночастица «SCHALI T» в поле зрения Атомного силового микроскопа. На снимке указан масштаб в нм.

Структура и свойства препаратов

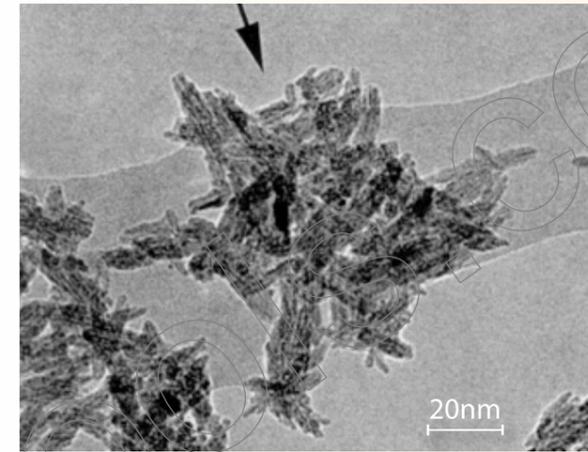


Рис. 4. Рекристаллизация частиц препаратов после испарения водной основы суспензии (Микрофото, увеличение 10⁹)

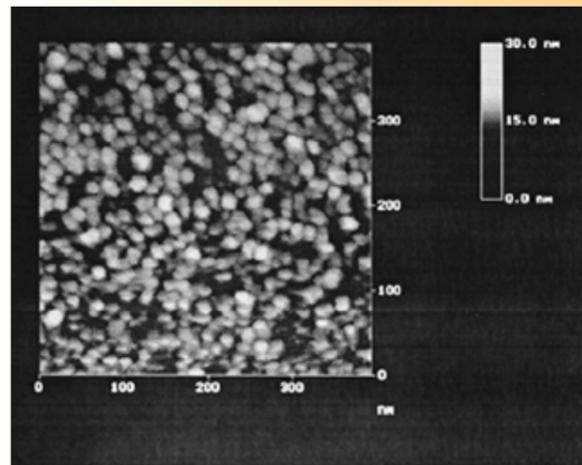


Рис. 2. Порошок наночастиц (Поляризация, увеличение 10⁹)

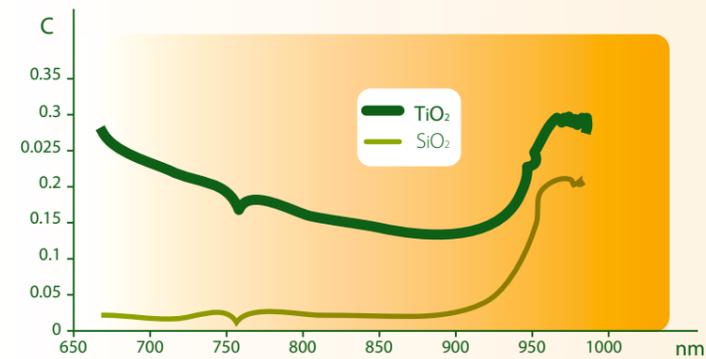


Рис. 5. Зависимость концентрации O₂^{1S} от спектра фотовоздействия

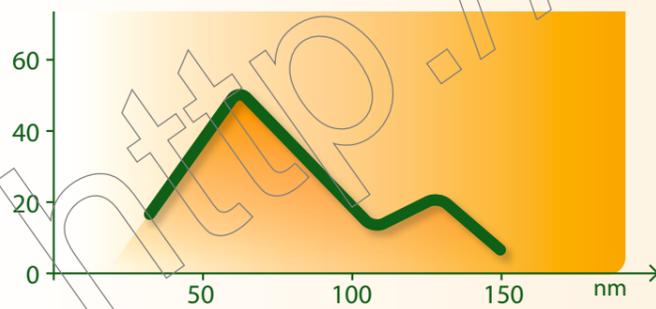


Рис. 3 – Гистограмма размеров в смеси наночастиц препаратов

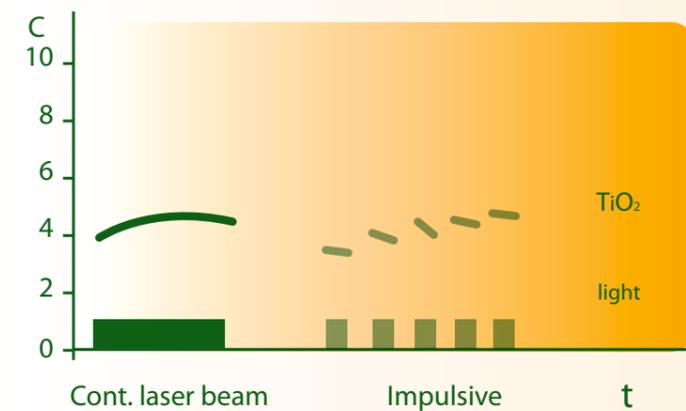


Рис. 6. Синтез O₂^{1S} при воздействии импульсами ИК-лазера (усиление синтеза при выключении за счет смены полярности р-е точек на поверхности)

Структура и свойства препаратов

Основные элементы методики применения препаратов

Рис. 1. Приготовление «рабочей» суспензии последовательным смешиванием компонентов

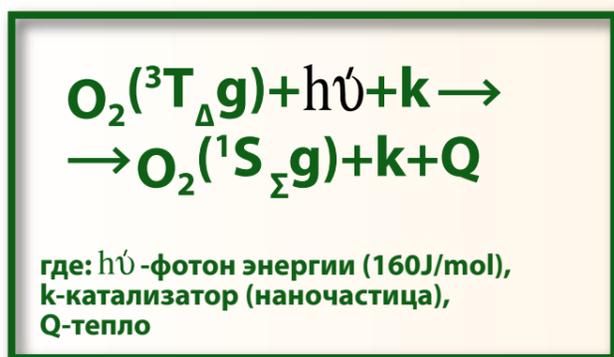


Рис. 7. Фотохимия катализа O_2^1S

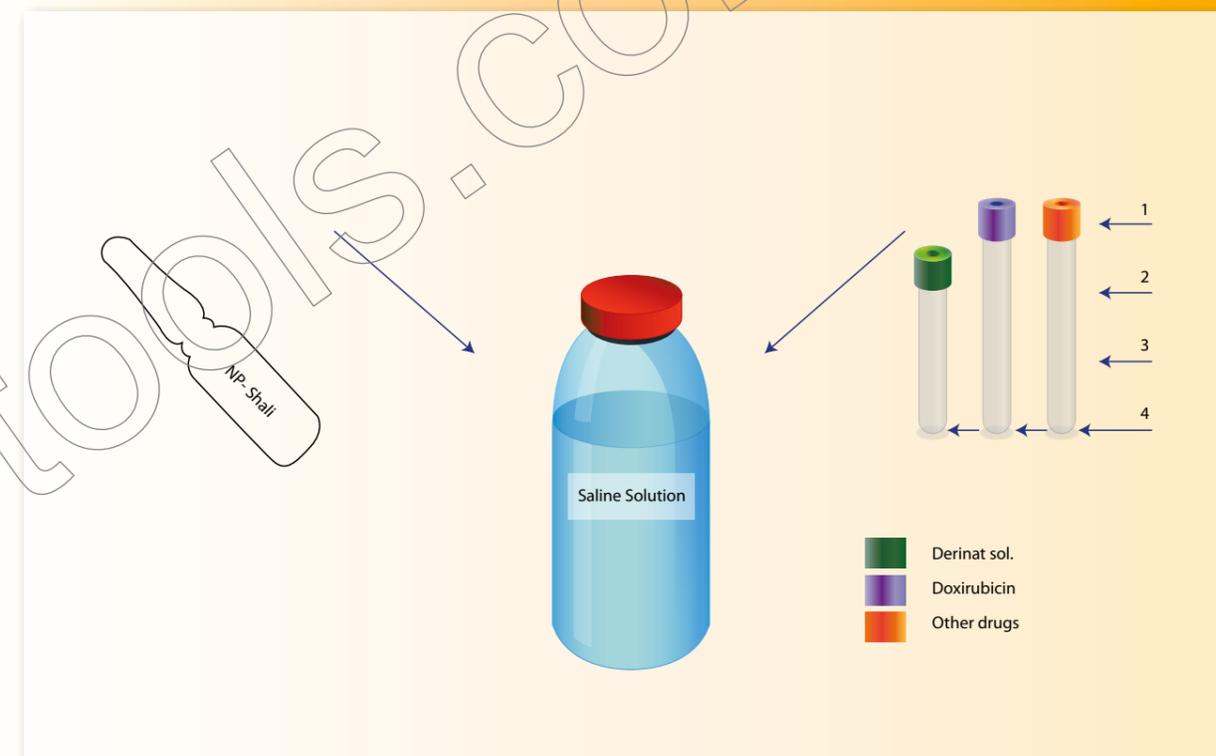


Рис. 2. Инъекционная система

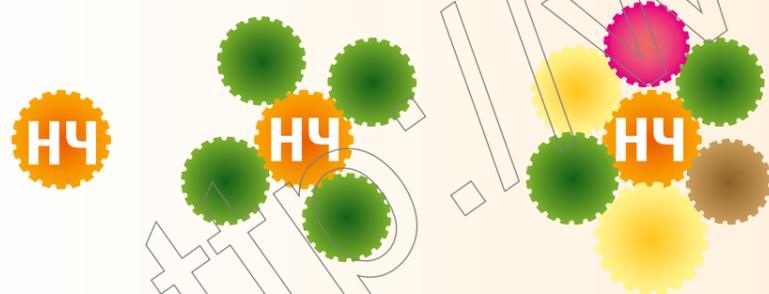
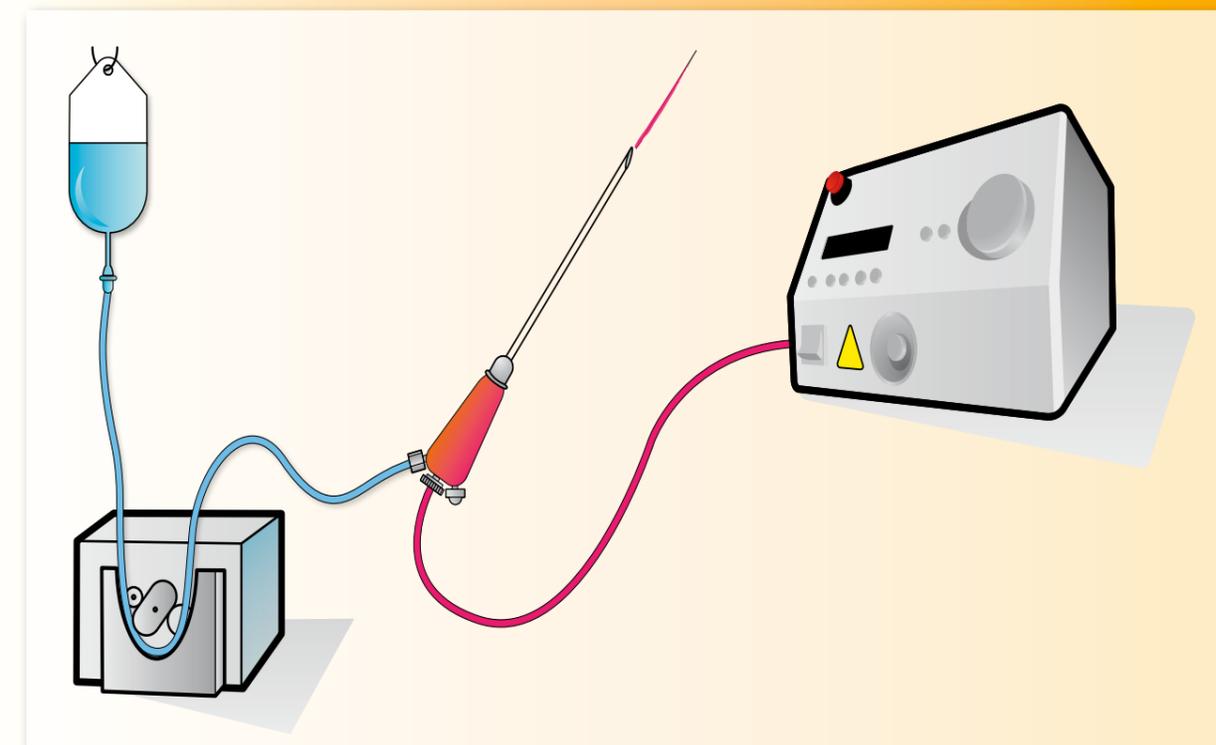


Рис. 8. Схема образования наноконплексов



Основные элементы методики применения препаратов

Основные элементы методики применения препаратов

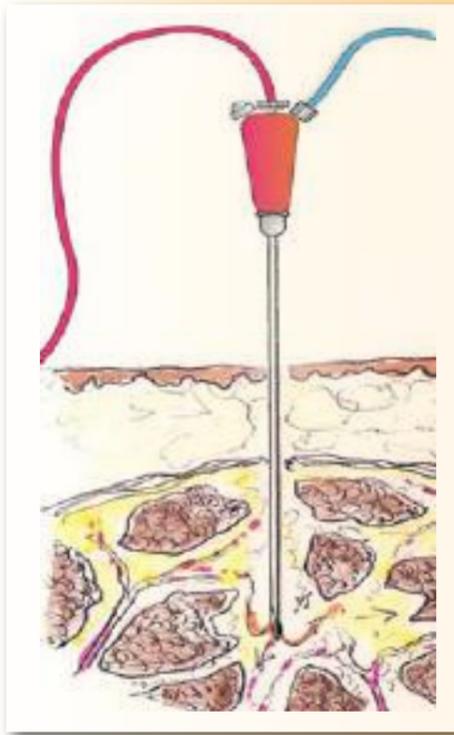


Рис. 3. Внутритканевое введение суспензии



Рис.4. Локация кончика иглы и «мишени»

При глубоком расположении очага контроль обеспечивается методами компьютерной томографии (рис.) , эхолокации и т.п,

Контроль результатов

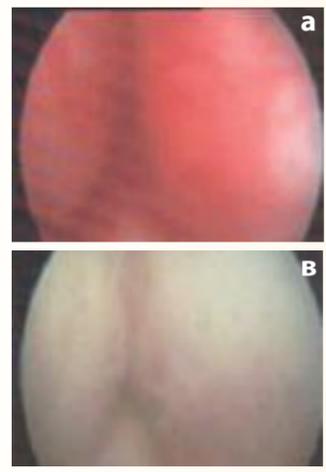


Рис. 1. По эффекту флуоресценции во время инъекции (а. до введения облучаемой суспензии в ткань предстательной железы; в. во время

Контроль результатов

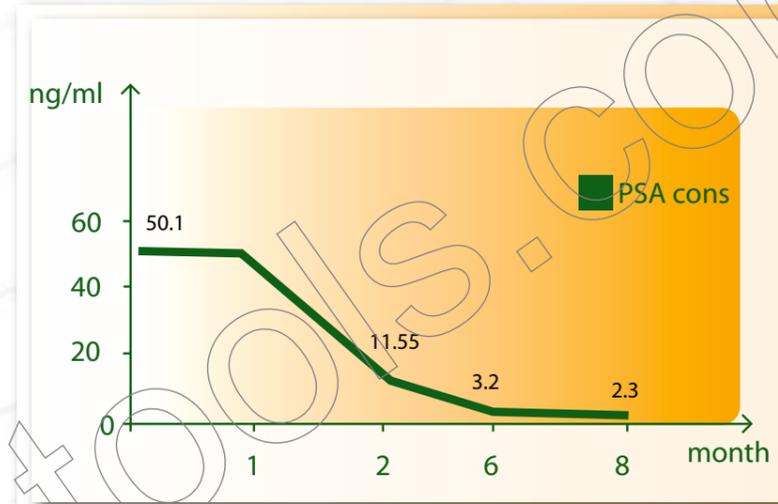


Рис. 3. Динамика концентрации «маркеров»

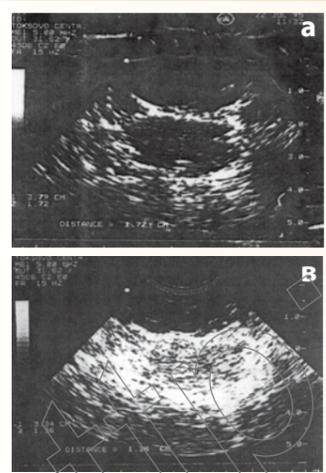
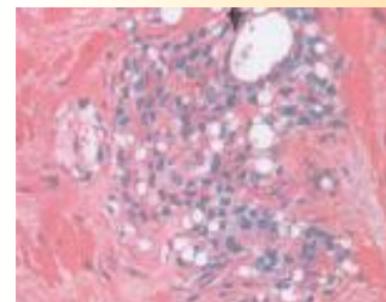


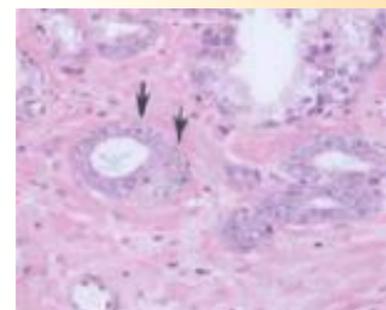
Рис. 2. Эхографический контроль до (а.) и после (в.) инъекции препарата в очаг опухоли молочной железы (Фиброзная трансформация)

Рис.4. По результатам патогистологического исследования



Рак предстательной железы до лечения,

Стрелки указывают на нормальные клетки, выстилающие протоки (внизу) и их отсутствие в протоках, проходящих сквозь опухолевые ткани (вверху)



фиброз простаты после лечения