

Гетерогенность доброкачественной гиперплазии предстательной железы

О.В. Ищенко¹, А.Ю. Бадюков¹, Т.В. Бадюкова², А.А. Жебентяев¹, А.П. Волинец¹

¹ Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Витебский областной клинический онкологический диспансер, Витебск, Беларусь

Heterogeneity of benign prostatic hyperplasia

O.V. Ishchenko¹, A.Y. Badyukov¹, T.V. Badyukova², A.A. Zhebentsev¹, A.P. Volynets¹

¹ Vitebsk State Medical University of the Republic of Belarus, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk Regional Clinical Oncological Dispensary

Аннотация

Введение. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является гистологически определяемым состоянием мужского организма и характеризуется железисто-стромальной мультиочаговой пролиферацией, происходящей из парауретральной и (или) транзиторной зоны предстательной железы. Любая пролиферация, в том числе избыточное разрастание ткани предстательной железы, контролируется системой иммунитета. В последнее время стали появляться работы о существенном влиянии на ДГПЖ хронического воспаления, нарушения регуляции уровней циркулирующих гормонов, наличия в тканях ПЖ аномального ремоделирования тканей, измененной экспрессии цитокинов и хемокинов, нарушения иммунного надзора и распознавания. Выявление и понимание иммунологических аспектов гиперплазии ПЖ может помочь регулировать рост ткани предстательной железы, улучшая качество жизни мужчин.

Целью исследования было провести пилотное изучение, оценку иммунного статуса пациентов с ДГПЖ.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с ДГПЖ 2 стадии по классификации Гьюона (n=8) и без клинико-морфологических проявлений ДГПЖ (n=3). Испытуемым проводили стандартные исследования в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь. В показатели иммунограммы входили: основные субпопуляции лимфоцитов (Т-лимфоциты CD3, Т-хелперы CD4, Т-цитотоксические лимфоциты CD8), соотношение Тх/Тц, В-лимфоциты CD19, уровень сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA и циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК), а также фагоцитарный индекс и фагоцитарное число.

Результаты. У пациентов с ДГПЖ количество фагоцитированных частиц нейтрофилами было статистически ниже, чем у пациентов без ДГПЖ. Кроме того, у пациентов с ДГПЖ выявлен разброс в результатах показателей иммун-

Summary

Background. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a histologically determined condition of the male body and is characterized by glandular-stromal multi-focal proliferation originating from the paraurethral and (or) transition zone of the prostate gland. Proliferative processes in the body are under the control of the immune system. Identifying and understanding the immunological aspects of prostatic hyperplasia can help control prostate tissue growth, improving men's quality of life.

The aim of our study was to conduct a pilot study, assessment of the immune status of patients with benign prostatic hyperplasia.

Materials and methods. The study included patients having stage 2 BPH (according to Guyon's updated classification system (n=8)) and patients who did not have clinical and morphological manifestations of BPH.

The subjects underwent standard examinations in accordance with the clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. The immunogram indicators included: the main subpopulations of lymphocytes (CD3 T lymphocytes, CD4 T helper cells, CD8 T cytotoxic lymphocytes), the ratio of Th/Tc, CD19 B lymphocytes, the level of serum immunoglobulins IgG, IgM, IgA and circulating immunocomplexes (CIC), as well as phagocytic index and phagocytic number.

Results. Patients with BPH had statistically lower levels in the number of phagocytosed units compared to the patients without BPH. Furthermore, patients with BPH have highly variable results for immune system indices. Thus, the ratio of Th/Tc ranged from 1,3 to 2,3 units, and the level of CIC – from 10 to more than 300 units. The variability of the results obtained allowed us to divide patients with BPH into two groups: first group (n=3) with normal indices for levels of CIC and for the ratio of Th/Tc; the second group (n=5) with the indices for levels of CIC and for the ratio of Th/Tc that significantly exceeded the reference values. None of the

ного статуса, характеризующих аутоиммунный процесс. Так, соотношение Т-хелперы/Т-цитотоксические лимфоциты колебалось от 1,3 до 2,3 единиц, а уровень ЦИК – от 10 до более 300 единиц. Неравномерность полученных результатов позволила нам разделить пациентов с ДГПЖ на две группы. В первой группе пациентов (n=3) уровень ЦИК и соотношение Т-хелперы/Т-цитотоксические лимфоциты имели нормальные показатели. Вторая группа (n=5) – со значительным превышением референтных значений этих показателей. Ни один из пациентов второй группы не имел сопутствующего аутоиммунного заболевания.

Выводы. У пациентов с ДГПЖ наблюдается дисфункция системы иммунитета. Несмотря на малую выборку (пилотное исследование), формируются субтипы пациентов с ДГПЖ, будущие фенотипы. Исследование, направленное на поиск иммунологических нарушений при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, следует продолжить.

Ключевые слова

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, иммунный статус, фенотип.

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является гистологически определяемым состоянием мужского организма, которое характеризуется железисто-стромальной мультиочаговой пролиферацией, происходящей из парауретральной или (и) транзиторной зоны предстательной железы. В рутинном общении урологов часто можно услышать и термин «аденома» предстательной железы (ПЖ), хотя с точки зрения современных пониманий морфологического процесса этот термин не отвечает сегодняшним представлениям о гистологии ДГПЖ. Преимущественное расположение очагов пролиферации определяет клиническую симптоматику, которую урологическое сообщество всего мира называет синдромом нижних мочевых путей (СНМП), в англоязычной литературе – lower urinary tract symptoms (LUTS). Отмечается, что расположение узлов пролиферации в парауретральной зоне проявляется ростом так называемой «третьей доли», причем обычно с направлением роста в сторону просвета мочевого пузыря. Это предполагает раннее клиническое проявление ДГПЖ и быстрое нарастание степени обструкции. В случае расположения очагов гиперплазии в транзиторной зоне, как правило, наблюдается рост в латеральном направлении и по направлению к прямой кишке. В результате этого сдавление простатического отдела уретры возникает в более поздних сроках развития пролиферативного

patients in the second group had a concomitant autoimmune disease.

Conclusions. Patients with BPH have a dysfunction of the immune system. Even having such a small number of enrolled subjects, it is possible to form subtypes of patients with BPH – they are future phenotypes. The study aiming at finding immunological disorders in patients with benign prostatic hyperplasia should be continued.

Keywords

Benign prostatic hyperplasia, immune status, phenotype.

процесса, что объясняет более позднее появление СНМП. Ни один из СНМП не является на 100% специфичным в отношении ДГПЖ.

ДГПЖ является медленно и неуклонно прогрессирующим заболеванием. Узелки гиперплазии начинают развиваться с 40-летнего возраста, постепенно увеличиваются. Таким образом, к возрасту 80 лет до 90% мужчин имеют морфологически увеличенную предстательную железу. Учитывая старение населения Земли и увеличение численности людей на планете, количество «носителей» ДГПЖ неуклонно растет. К счастью, далеко не все мужчины с увеличенной предстательной железой предъявляют жалобы, характерные для ДГПЖ. Или, например, мужчина вообще не акцентирует эти жалобы самостоятельно, и наличие симптомов ДГПЖ выявляет врач при тщательном и нацеленном на их выявление опросе.

Этиология ДГПЖ остается до конца не выясненной. Предстательная железа мужчины – это гормонально зависимый орган, который находится под управлением системы «гипофиз – гипоталамус – яички». Тестостерон является основным половым гормоном в мужском организме, подавляющая его часть секретируется яичками и только около 8% – корой надпочечников. Предстательная железа является центральным органом-мишенью. Тестостерон в предстательной железе подвергается трансформации в более активный дегидротестостерон (ДТС) посредством фермента 5-альфа-редуктазы. Образующийся

ДТС участвует в норме в пролиферации, дифференцировке и естественной гибели клеток ПЖ. Предполагается, что дисбаланс в системе «тестостерон – 5-альфа-редуктаза – ДТС – рецепторы андрогенов» является ключевым фактором в развитии ДГПЖ. Гормональная теория развития ДГПЖ иллюстрируется следующим фактом. У лиц с недоразвитием яичек или перенесших по каким-то причинам кастрацию до достижения ими половой зрелости гиперплазия предстательной железы не развивается. Возраст обычно хорошо коррелирует как с объемом простаты, так и с объемом переходной зоны, и хотя уровень тестостерона снижается у пожилых мужчин, сывороточный уровень ДГТ у пациентов с ДГПЖ значительно выше, чем у здоровых мужчин. Тем не менее, одной эндокринной теорией объяснить механизм развития ДГПЖ нельзя. Неизвестны подробные механизмы, с помощью которых ДГПЖ развивается или имеет более высокую частоту в зависимости от возраста или расы.

В последнее время стали появляться работы о существенном влиянии на ДГПЖ хронического воспаления [1, 2], нарушения регуляции уровней циркулирующих гормонов, наличия в тканях ПЖ аномального ремоделирования тканей [3], измененной экспрессии цитокинов и хемокинов, нарушения иммунного надзора и распознавания [4, 5].

Любая пролиферация, в том числе избыточное разрастание ткани предстательной железы, контролируется системой иммунитета.

Целью нашего исследования было провести пилотное исследование оценки иммунного статуса пациентов с ДГПЖ.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе первого урологического отделения Витебской областной клинической больницы. Все пациенты подписали информированное согласие. В исследование включали пациентов с ДГПЖ 2 стадии с СНМП по принятой в Беларуси усовершенствованной классификации Гьюна ($n=8$) [6] и без клинико-морфологических проявлений ДГПЖ ($n=3$).

Испытуемым проводили стандартные исследования в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь [7]: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, мочевины, креатинин, С-реактивный протеин), определяли уровень простатспецифического антигена (ПСА), проводили пальцевое ректальное исследование,

УЗИ мочевыводящей системы, предстательной железы с определением объема остаточной мочи, урофлюографию. Дополнительно при УЗИ мочевого пузыря определяли внутривезикулярную простатическую протрузию [8].

В показатели иммунограммы входили: основные субпопуляции лимфоцитов (Т-лимфоциты CD3, Т-хелперы CD4, Т-цитотоксические лимфоциты CD8), соотношение Тх/Тц, В-лимфоциты CD19, уровень сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA и циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК), а также фагоцитарный индекс и фагоцитарное число.

Статистический анализ осуществляли с использованием компьютерных программ Statistica 6.0, Microsoft Office Excel 2020. Применяли непараметрические методы (критерий Манна-Уитни), значение показателей представлены в виде медианы и величины интерквартильного размаха (Me(25%;75%)). Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Средний возраст в группе мужчин с ДГПЖ – 64,8 лет, в группе без ДГПЖ – 62,0 лет. Длительность заболевания в среднем – 5 лет.

При сравнении результатов общеклинические исследования (общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, уровня ПСА) различий между группами получено не было.

При сравнении иммунологических показателей выявлено различие по показателю – фагоцитарное число (рис. 1).

В группе пациентов с ДГПЖ количество фагоцитированных частиц нейтрофилами было ниже, чем у пациентов без ДГПЖ ($p=0,037$), однако медиана не выходила за пределы референтных показателей фагоцитарного числа (8,9-12,3).

В группе пациентов с ДГПЖ наблюдали значительный разброс результатов по соотношению Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам и уровням циркулирующих иммунных комплексов. Значение Тх/Тц колебалось от 1,3 до 2,3 ед., а уровень ЦИК – от 10 до более 300 единиц.

Неравномерность полученных результатов позволила нам разделить пациентов с ДГПЖ на две подгруппы. Разделом послужили цифры референтных значений. В первую подгруппу пациентов вошли лица с нормальными результатами Тх/Тц и ЦИК, во вторую – лица со значительным превышением референтных значений (рис. 3).

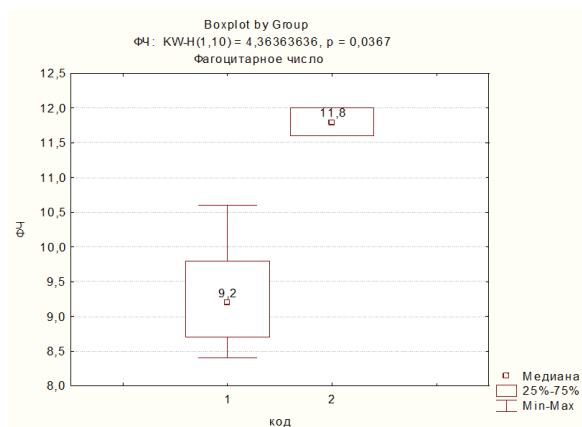


Рис. 1. Фагоцитарное число у пациентов в группах

Примечание: ФЧ – фагоцитарное число (ед); 1 – группа пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (n=6); 2 – группа пациентов без доброкачественной гиперплазии предстательной железы (n=3).

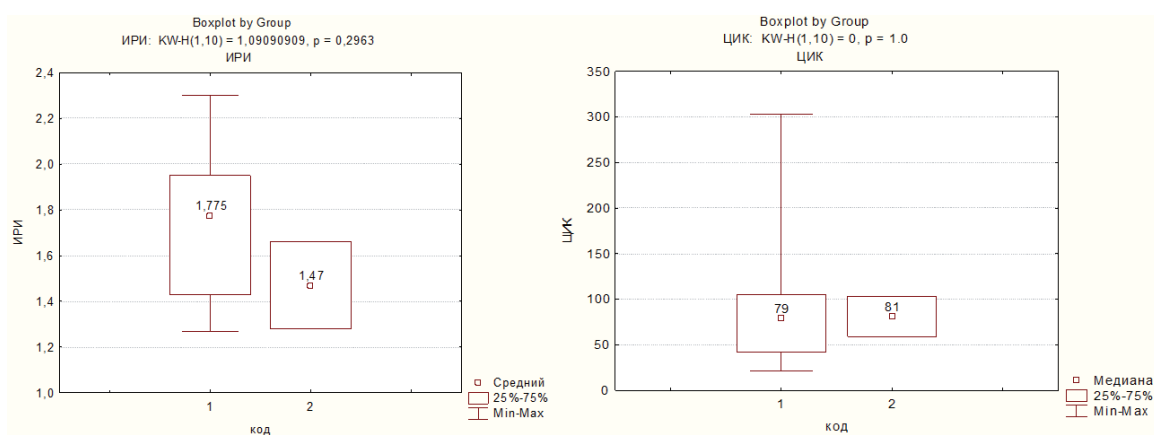


Рис. 2. Соотношение Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам и циркулирующие иммунные комплексы у пациентов в группах

Примечание: ИРИ – соотношение Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам (Тх/Тц); ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы (ед); 1 – группа пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (n=6); 2 – группа пациентов без доброкачественной гиперплазии предстательной железы (n=3).

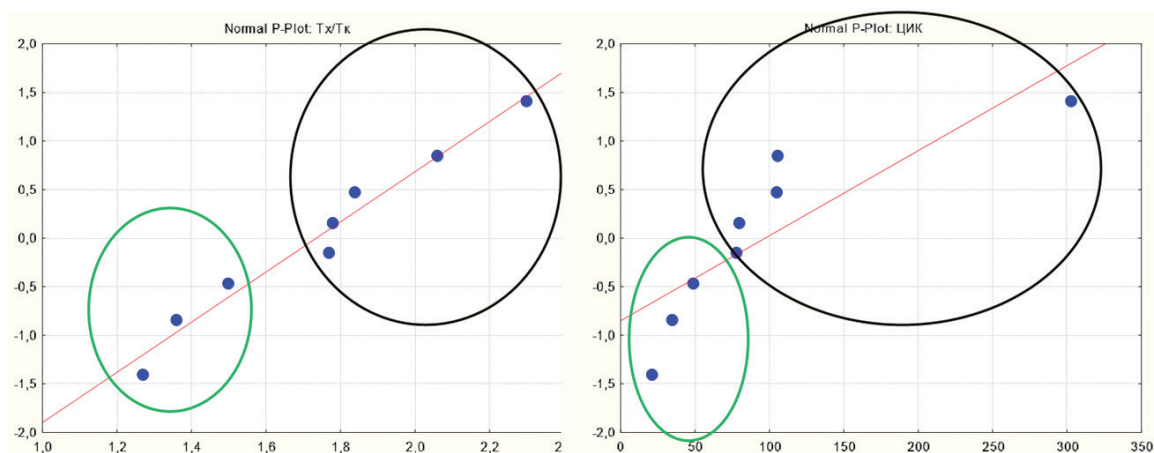


Рис. 3. Подгруппы пациентов с ДГПЖ по значениям Тх/Тц и циркулирующих иммунных комплексов

Примечание: Тх/Тц – соотношение Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы (ед); овал слева – подгруппа пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы с нормальными показателями (n=3); овал справа – подгруппа пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы с показателями, превышающими референтные значения (n=5).

Обсуждение результатов

Наше первое пилотное исследование иммунологических показателей у пациентов с ДГПЖ было вызвано рядом публикаций, исследующих возможность поисков биомаркеров ДГПЖ в системном кровотоке. Основой такого поиска является воспалительная теория прогрессирования ДГПЖ. Идентификация биомаркеров воспаления предстательной железы представляет большой интерес для исследователей. Есть ряд первых кандидатов в биомаркеры, которые в настоящее время оцениваются международными исследовательскими группами. Так, Liao X. с соавторами утверждают, что количество периферических лимфоцитов и соотношение свободного и общего ПСА являются надежными диагностическими маркерами, на основе которых возможно построение клинически полезной номограммы воспаления предстательной железы [9]. Небольшое исследование [10] показало, что измерение сывороточного малонового диальдегида (MDA), клинико-лабораторного маркера оксидативного стресса, который используется для прогноза и контроля лечения ишемической болезни сердца, может быть полезным маркером ДГПЖ. Уровни MDA в сыворотке показали повышение у пациентов с ДГПЖ и положительную корреляцию с ПСА. Связь концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, неспецифического маркера воспаления и СНМП, свидетельствующих о ДГПЖ, была исследована у 2337 мужчин с 1988 по 1994 год [11]. Обнаружено, что мужчины с концентрацией С-реактивного белка выше 3 мг/л в 1,47 раза чаще имели три или более симптомов СНМП. Исследование иммунного воспаления в 105 образцах ДГПЖ показало, что группа с выраженным иммунным воспалением имела большие объемы простаты, более высокие уровни экспрессии адrenoцепторов и более высокие уровни ПСА в сыворотке [12].

В пилотном исследовании мы не получили значимых различий по показателям общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови и уровня ПСА. Статистически достоверные различия между мужчинами с ДГПЖ и без получены только по одному показателю. Это фагоцитарное число. Нам не удалось найти публикаций об исследовании функции нейтрофилов у пациентов с ДГПЖ. Однако известно, что концентрация ключевого в миграции нейтрофилов цитокина – интерлейкина-8 в семенной плазме – положительно коррелирует с оценкой симптомов как у пациентов с ДГПЖ, так и с хроническим простатитом [13].

Вторым, с нашей точки зрения, важным результатом был установленный факт того, что у пациентов с ДГПЖ существует разброс в резуль-

татах показателей, характеризующих аутоиммунный процесс, а именно – и Тх/Тц, и ЦИК. У 5 из 8 пациентов эти показатели были выше референтных значений, при этом ни у одного пациента сопутствующих аутоиммунных заболеваний не было. У оставшихся 3 пациентов с ДГПЖ не было превышения ЦИК и высокого Тх/Тц.

Опубликованы научно-исследовательские работы, утверждающие, что пациенты с аутоиммунными заболеваниями имеют повышенную восприимчивость к ДГПЖ, и что лечение аутоиммунных заболеваний может приводить к подавлению ДГПЖ [14]. В качестве таких терапевтических возможностей предложены антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО), дексаметазон, нестероидные противовоспалительные препараты, растительные противовоспалительные лекарственные средства [14, 15].

С другой стороны, описан аутоиммунный ответ, как одна из основных причин хронического простатита [16] и нарушений иммунной регуляции предстательной железы при ДГПЖ [17]. Активируемые аутоантигенами, такими как белок, связывающий стероиды простаты, Т-лимфоциты играют ключевую роль в качестве эффекторных и вспомогательных клеток в клеточно-опосредованном иммунном ответе [18]. Кроме того, клетки предстательной железы высвобождают цитокины, образующие аутоиммунную и воспалительную сеть предстательной железы [19]. Например, ИЛ-17 активирует путь NFκB, регулирует экспрессию ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 в эпителиальных и стромальных клетках, повышая тем самым экспрессию циклооксигеназы – 2 (ЦОГ-2) в макрофагах, эпителиальных клетках и индуцируя подавление апоптоза [20].

ДГПЖ и связанные с ней симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей по-прежнему трудно поддаются медикаментозному лечению, что приводит к сотням тысяч операций, выполняемых ежегодно у пожилых мужчин. Новые методы лечения не улучшили клинические результаты с тех пор, как в 1990-х годах были введены альфа-блокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы. Недооцененным препятствием для выявления новых целей является патологическая неоднородность больных ДГПЖ.

В настоящее время становится очевидным, что ряд пациентов с ДГПЖ демонстрируют уникальные фенотипы. Эти фенотипы носят не только гистологический характер (стромальные, эпителиальные и др.), но и, несомненно, иммунологический. Перспективными представляются исследования, направленные на клеточное и/или молекулярное понимание этих уникальных фенотипов.

Выводы

1. Фагоцитарное число значимо ниже у пациентов с ДГПЖ, чем без ($p=0,034$).
2. Выявлен высокий разброс значений уровней системных циркулирующих иммунных комплексов и соотношения Тх/Тц у пациентов с ДГПЖ.
3. У 5 пациентов из 8 в группе ДГПЖ значения ЦИК и соотношение Тх/Тц выше референтных

Литература

1. Fibbi B., Penna G., Morelli A. et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int. J. Androl.* 2010; 33:475–488. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00972.
2. Chughtai B., Lee R., Te A. et al. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia. *Rev. Urol.* 2011;13:147–150.
3. Untergasser G., Madersbacher S., Berger P. Benign prostatic hyperplasia: Age-related tissue-remodeling. *Exp. Gerontol.* 2005; 40:121–128. doi: 10.1016/j.exger.2004.12.008.
4. Iacopino F., Angelucci C., Lama G. et al. Apoptosis-related gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. *Anticancer Res.* 2006; 26:1849–1854.
5. Minutoli L., Rinaldi M., Marini H. et al. Apoptotic Pathways Linked to Endocrine System as Potential Therapeutic Targets for Benign Prostatic Hyperplasia. *International journal of molecular sciences.* 2016; 17(8): 1311. <https://doi.org/10.3390/jms17081311>.
6. Жебентяев А.А., Голдыцкий С.О. Доброкачественная гиперплазия простаты: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение: пособие для врачей. Минск : Доктор-Дизайн, 2014, 92 с.
7. Приказ №920 Министерства здравоохранения республики Беларусь от 22.09.2011. Приложение 1.
8. Singapore Urological Association Male Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia Guidelines Committee 2015. Singapore Urological Association Clinical Guidelines for Male Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Hyperplasia. *Singapore Med J.* 2017 Aug;58(8):473-480. doi: 10.11622/smedj.2017082. PMID: 28848988. PMCID: PMC5563527.
9. Liao X., Tang Z., Ai J. et al. Detection of Prostatic Inflammation from Peripheral Lymphocyte Count and Free/Total PSA Ratio in Men With LUTS/BPH. *Front Pharmacol.* 2020;11:589. doi:10.3389/fphar.2020.00589.
10. Merendino R.A., Salvo F., Saija A. et al. Malondialdehyde in benign prostatic hypertrophy: a useful marker? *Mediators of Inflammation.* 2003; 12:127–128.
11. Rohrmann S., De Marzo A.M., Smit E. et al. Serum C-Reactive Protein Concentration and Lower Urinary Tract

значений, причем среди этих пациентов нет сопутствующих аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, у пациентов с ДГПЖ наблюдается дисфункция системы иммунитета. И уже на такой малой выборке формируются субтипы пациентов с ДГПЖ, будущие фенотипы. Исследование, направленное на поиск иммунологических нарушений при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, следует продолжить.

Symptoms in Older Men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *The Prostate.* 2005; 52:43–58.

12. Wu Z.L., Yuan Y., Geng H. et al. Influence of immune inflammation on androgen receptor expression in benign prostatic hyperplasia tissue. *Asian J Androl.* 2012;14(2):316–319.

13. Castro P., Xia C., Gomez L. et al. Interleukin-8 Expression is Increased in Senescent Prostatic Epithelial Cells and Promotes the Development of Benign Prostatic Hyperplasia. *The Prostate.* 2005; 60:153–159.

14. Vickman R.E., Aaron-Brooks L., Zhang R. et al. TNF is a potential therapeutic target to suppress prostatic inflammation and hyperplasia in autoimmune disease. *Nat Commun.* 2022;13(1):2133. Published 2022 Apr 19. doi:10.1038/s41467-022-29719-1.

15. Nickel J.C. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2008;35(1):109–vii. doi: 10.1016/j.ucl.2007.09.012.

16. Motrich R.D., Maccioni M., Molina R. et al. Presence of INFgamma-secreting lymphocytes specific to prostate antigens in a group of chronic prostatitis patients. *Clin Immunol.* 2005;116(2):149–157. doi: 10.1016/j.clim.2005.03.011.

17. De Nunzio C., Presicce F., Tubaro A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Urol.* 2016;13(10):613–626. doi: 10.1038/nrurol.2016.168.

18. Breser M.L., Motrich R.D., Sanchez L.R. et al. Expression of CXCR3 on specific T cells is essential for homing to the prostate gland in an experimental model of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Immunol.* 2013;190(7):3121–3133. doi: 10.4049/jimmunol.1202482.

19. Fibbi B., Penna G., Morelli A. et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl.* 2010;33(3):475–488. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00972.

20. De Nunzio C., Presicce F., Tubaro A. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Urol.* 2016;13(10):613–626. doi: 10.1038/nrurol.2016.168.

Сведения об авторах

Ищенко Оксана Владимировна – д.м.н., зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.

Бадюков Александр Юрьевич – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.

Бадюкова Татьяна Васильевна – врач ультразвуковой диагностики Витебского областного клинического онкологического диспансера.

Жебентяев Андрей Александрович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.

Вольнец Андрей Петрович – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.

Поступила 12.04.2022 г.