

УДК 616.6-018.1-7

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-8>

Жидкостная технология в цитологической диагностике патологии мочевого пузыря

© А. П. Зайцева¹, Д. М. Лось¹, В. Н. Бемяковский², В. В. Похожай²,
Э. А. Надыров²

¹Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить эффективность жидкостной цитологической диагностики рака мочевого пузыря (РМП) и его местных рецидивов на примере технологии Cellprep Plus.

Материалы и методы. Проанализированы амбулаторные карты пациентов с уротелиальной патологией (n = 806), которым проводилось цитологическое исследование мочи методами жидкостной (n = 383) и традиционной (n = 423) цитологии.

Результаты. Установлено, что диагностическая чувствительность и специфичность цитологического метода исследования для диагностики уротелиальной карциномы при использовании метода жидкостной цитологии составляет 93,4 и 95,4 % соответственно, что значительно превышает аналогичные показатели при использовании метода традиционной цитологии — 42,4 и 93,6 % соответственно. Использование метода жидкостной цитологии в значительной степени повышает точность цитологического исследования патологии мочевого пузыря и позволяет получить заключения, которые в 94,0 % случаев совпадают с гистологическим заключением. При использовании традиционной цитологии совпадение с данными гистологического исследования составляет всего 44,6 % ($\chi^2 = 25,08$, $p < 0,001$).

Заключение. Жидкостная технология Cellprep Plus стандартизирует преаналитический этап и повышает эффективность цитологического метода в первичной диагностике и мониторинге пациентов с уротелиальной патологией. Перспективным направлением метода жидкостной цитологии в диагностике уротелиальной карциномы является разработка и внедрение цитологических критериев дифференциальной диагностики между реактивной атипией клеток и атипией, характерной для злокачественной опухоли.

Ключевые слова: жидкостная цитология, традиционная цитология, цитологическое исследование, мочевого пузыря.

Вклад авторов. Зайцева А.П., Лось Д.М., Похожай В.В.: обзор литературы по теме исследования, сбор материала, подбор иллюстраций, составление базы данных, анализ и статистическая обработка полученных данных; Бемяковский В.Н.: обсуждение данных, интерпретация полученных данных; Надыров Э.А.: редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зайцева АП, Лось ДМ, Бемяковский ВН, Похожай ВВ, Надыров ЭА. Жидкостная технология в цитологической диагностике патологии мочевого пузыря. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):61–68. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-8>

Liquid technology in the cytological diagnosis of bladder pathology

© Larysa P. Zaitsava¹, Dmitry M. Los¹,
Vasily N. Beliakovski², Vladimir V. Pohozhay², Eldar A. Nadyrov²

¹Gomel Regional Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To study the effectiveness of liquid cytological diagnosis of bladder cancer and its local relapses using the Cellprep Plus technology as an example.

Materials and methods. We analyzed outpatient records of patients with urothelial pathology (n = 806) who underwent a urine cytology exam by the methods of liquid (n = 383) and conventional (n = 423) cytology.

Results. The diagnostic sensitivity and specificity of the cytological examination method for diagnosing urothelial carcinoma using the method of liquid cytology have been found to be 93.4 % and 95.4 % respectively, which significantly exceeds the similar indices in the use of the method of conventional cytology – 42.4 % and 93.6 % respectively.

The use of the method of liquid cytology considerably increases the accuracy of the cytological examination of bladder pathology and allows obtaining conclusions that coincide with the histological conclusion in 94.0 % of cases. In the use of the method of conventional cytology, the coincidence with histological findings is only 44.6 % ($\chi^2 = 25.08$, $p < 0.001$).

Conclusion. The Cellprep Plus liquid technology standardizes the pre-analytical stage and increases the efficiency of the cytological method in the primary diagnosis and monitoring of patients with urothelial pathology. A promising direction of using the method of liquid cytology in the diagnosis of urothelial carcinoma is the development and implementation of the cytological criteria of differential diagnosis between reactive cell atypia and atypia characteristic of a malignant tumor.

Keywords: liquid cytology, traditional cytology, cytological examination, bladder.

Author contributions. Zaitsava L.P., Los D.M., Pochozhay V.V.: literature review on the topic of the study, collection of material, selection of illustrations, compilation of the database, analysis and statistical processing of the data; Belyakovski V.N.: discussion of the data, interpretation of the data; Nadyrov E.A.: editing, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Zaitsava LP, Los DM, Belyakovski VN, Pokhozhay VV, Nadyrov EA. Liquid technology in the cytological diagnosis of bladder pathology. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):61–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-8>

Введение

Рак мочевого пузыря — злокачественное новообразование, приводящее к инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни, занимает 11-е место по распространенности в мире. Ежегодно диагностируется более 430 тыс. новых случаев РМП [1]. По данным Белорусского канцер-регистра, в структуре онкологической заболеваемости населения Беларуси РМП составляет 2,4 %. За 2018 г. зарегистрировано 1309 случаев впервые выявленного РМП [2].

Цитологическое исследование клеточного осадка мочи является основным ранним неинвазивным методом диагностики злокачественных опухолей мочевого пузыря (МП). Цитологические препараты осадка мочи могут быть приготовлены различными технологиями концентрирования клеток в зависимости от ресурсов лаборатории: мембранная фильтрация, центрифугирование и тонкослойные методы приготовления препаратов [3].

Традиционный метод диагностики и мониторинга лечения поверхностных доброкачественных и злокачественных опухолей МП — это изучение спонтанно эксфолированного клеточного материала (обычное центрифугирование, удаление супернатанта после осаждения, перенос осадка на стекло с последующим окрашиванием препарата и микроскопией). Данный метод позволяет

получить представление о состоянии всей уротелиальной выстилки. Однако не всегда представляется возможным уточнить информацию о тканевой принадлежности и степени дифференцировки опухоли [4].

При приготовлении препаратов традиционным методом имеется ряд недостатков:

- малоклеточный материал (осадок) наносится на предметные стекла в количестве от 4 до 10, увеличивая время просмотра препаратов;
- плохая сохранность и повреждение клеток при нанесении осадка на стекло;
- загрязнение фона исследуемого препарата воспалительным инфильтратом, кристаллами мочевых солей, слизью, эритроцитами, бактериями;
- клеточный материал на стекле располагается неравномерно, имеются участки многослойности при вторичных изменениях (например, при метастазах аденокарциномы кишечного типа в мочевой пузырь), что создает трудности в дифференцировке и тканевой принадлежности опухоли.

Чувствительность традиционного цитологического исследования в среднем составляет 40–53 % и возрастает с повышением степени злокачественности опухоли [5, 6].

Цель исследования

Изучить эффективность жидкостной цитологической диагностики РМП и его

местных рецидивов на примере технологии Cellprep Plus.

Материалы и методы

Ретро- и проспективно проанализированы 806 карт амбулаторного наблюдения пациентов с установленным диагнозом уротелиальной карциномы (УТК) ($n = 672$) и подозрением на данную патологию ($n = 134$), проходивших обследование на базе У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». В их числе было 618 мужчин, средний возраст которых составил $69,63 \pm 12,22$ года, и 188 женщин, средний возраст — $68,06 \pm 10,58$ года.

Всем пациентам был проведен комплекс диагностических мероприятий согласно алгоритмам диагностики и лечения злокачественных опухолей МП, в том числе и микроскопия клеточного осадка мочи [7].

По типу цитологического метода исследования все пациенты были разделены на две группы:

1-я группа — пациенты, обследованные за период с апреля 2020 по февраль 2021 г. с применением метода жидкостной цитологии (ЖЦ) ($n = 383$);

2-я группа — пациенты, обследованные методом традиционной цитологии (ТЦ) в период с апреля 2019 по февраль 2020 г. ($n = 423$).

Изучаемые группы были сопоставимы по полу ($\chi^2 = 0,309$; $p = 0,578$) и возрасту: медиана возраста мужчин в 1-й группе составила 67,56 [60,00; 72,00] года, мужчин во 2-й группе — 69,41 [61,00; 74,00] ($p = 0,053$), медиана возраста женщин в 1-й группе составила 68,46 [63,00; 74,00] года, женщин во 2-й группе — 69,29 [63,00; 75,00] ($p = 0,095$). В 1-й группе количество собранных у женщин образцов мочи составило 86 (22,5 %), у мужчин — 297 (77,5 %). Соответственно, во 2-й группе: у женщин — 102 (24,1 %) образца, у мужчин — 321 (75,9 %).

Для минимизации числа ошибок и уменьшения субъективности цитологического исследования строго регламентировали преаналитический этап диагностики осадка мочи. Учитывали:

- изменение клеточного состава мочи при хранении (лизирование клеточных элементов в утренней порции мочи и в течение 2–3 часов после взятия материала);
- объем исследуемой мочи (не менее 100–300 мл);
- перемешивание каждого образца мочи перед центрифугированием путем осторожного переворачивания емкости;

- время и скорость центрифугирования (2500 об/5 мин).

Полученный осадок мочи помещали в виалу Cellprep, предназначенную для исследования органов мочевыделительной системы.

Монослой клеток формировали с помощью процессора Cellprep Plus (Корея), который предназначен как для приготовления гинекологического материала (с целью скрининга рака шейки матки), так и для негинекологического (исследование мочи, спинномозговой жидкости, материала, полученного при проведении тонкоигольных аспирационных биопсий, а также эндоскопического материала — браш-биопсии).

Процесс создания одного монослойного цитологического препарата занимал всего 26 с. Работа Cellprep Plus полностью автоматизирована и включает следующие этапы: открытие крышки виалы с фиксирующим раствором, подача фильтра, забор материала с автоматической регулировкой необходимого количества раствора в соответствии с количеством клеток, перенос клеток на стекло со специальным адгезивным покрытием и погружение стекла в емкость с этанолом для фиксации. Оборудование позволило в зависимости от макроскопической оценки количества материала в виале выбрать программу концентрирования либо разведения клеточного материала (для каждого протокола установлена оптимальная величина давления, и на стекло переносится оптимальное количество клеток в соответствии с количеством материала в виале с фиксирующим раствором).

Полученные монослойные препараты фиксировались на воздухе и окрашивались по Романовскому — Гимзе, часть фиксировали в 96 % спирте и окрашивали в автоматическом стейнере MYREVA SS-30H (Испания) по Папаниколау (красители BIOGNOST). Микроскопию полученных цитологических препаратов проводили с применением микроскопов Leica DM1000 LED.

Полученные числовые данные обработаны с использованием пакета статистических программ Statsoft (USA) «Statistica», 13.0 (trial-версия). Нормальность распределения полученных данных определяли, используя тест Колмогорова — Смирнова. Если распределение числовых признаков по возрасту не отличалось от нормального, количественные параметры были представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), если распределение числовых признаков отличалось от нормального, коли-

качественные параметры были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильных размахов (Q^1 ; Q^2). Анализ качественных различий между группами проводили с использованием критерия χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Анализ диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) цитологического исследования осадка мочи методами ТЦ и ЖЦ проводили после

сопоставления цитологического заключения с результатами гистологической верификации.

Результаты и обсуждение

Образцы цитологических препаратов, полученные методами ТЦ и ЖЦ, представлены на рисунке 1.



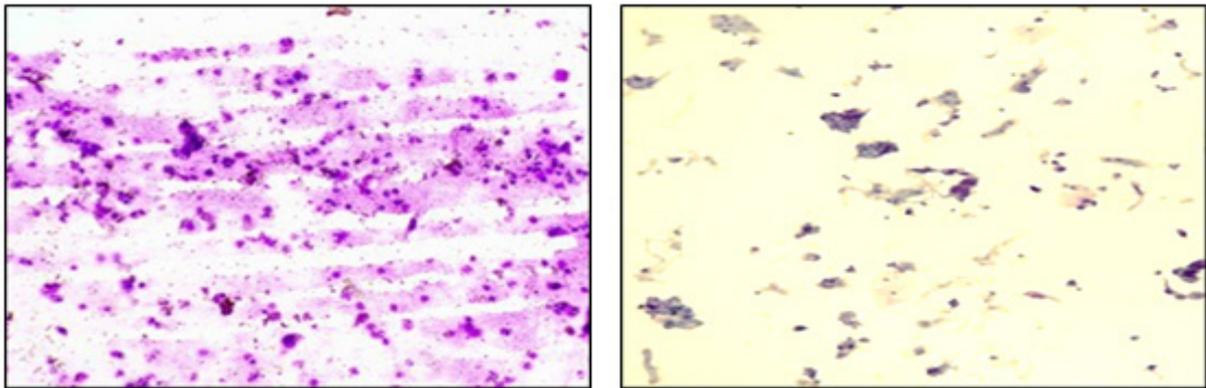
Рисунок 1. Цитологические препараты осадка мочи:
 а — метод традиционной цитологии; б — метод жидкостной цитологии
 Figure. 1. Cytological preparations of urine sediment.
 a — method of conventional cytology; b — method of liquid cytology

Как видно на рисунке 1а, цитологические препараты, приготовленные методом ТЦ, представляют собой предметные стекла, на поверхность которых по всей площади (исключая полосу для маркировки стекла) распределен клеточный осадок мочи. В препаратах, приготовленных методом ЖЦ, лимитированный для исследования диаметр анализируемого клеточного материала составил 20 мм, что значительно сокращает время просмотра цитологического препарата (рисунок 1б).

На рисунке 2 представлены микрофотографии, выполненные на малом увеличении микроскопа при различных цитологических окрасках. Как видно на рисунке 2а, клетки УТК располагаются разрозненно и в мелких комплексах, диагностику которых затрудняет фон препарата, представленный кле-

точным детритом и элементами воспаления, слизью и смешанной флорой. В то же время в препаратах, приготовленных методом ЖЦ, отмечается чистый фон, на котором четко просматриваются клетки УТК, расположенные концентрированно в одном поле зрения (рисунок 2б). Оборудование позволило сохранить минимальное количество элементов воспаления, эритроцитов и бактерий в препаратах ЖЦ, что дало возможность учитывать фон в дифференцировке реактивных изменений и истинной атипии эпителия МП.

На рисунке 3 представлены микрофотографии цитологических препаратов при различных цитологических окрасках, приготовленные различными методами и исследованные при увеличении $\times 1000$.



a

б

Рисунок 2. Уротелиальная карцинома:

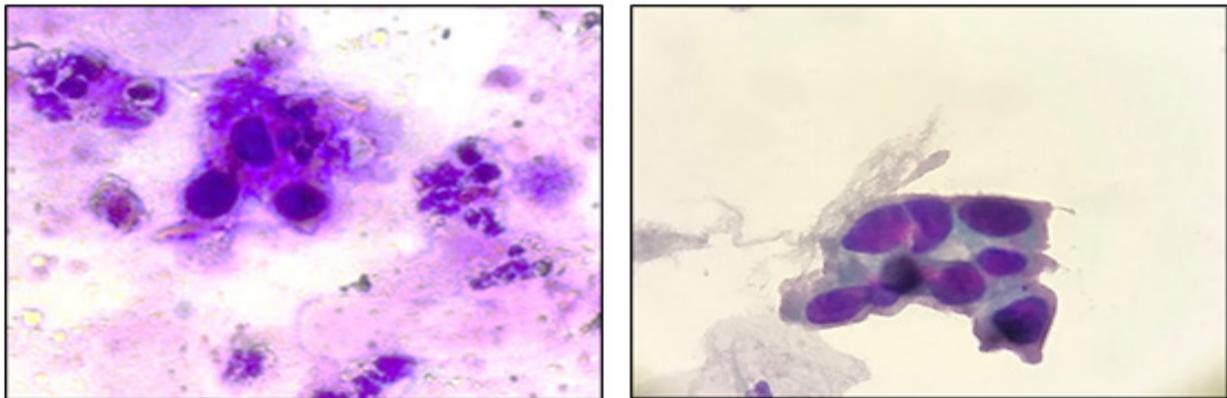
a — метод традиционной цитологии. Окраска: по Романовскому — Гимза. Увеличение: × 100;

б — метод жидкостной цитологии. Окраска: по Папаниколау. Увеличение: × 100

Figure 2. Urothelial carcinoma.

a — method of conventional cytology. Staining: by Romanovsky-Giemsa. Magnification: × 100;

b — method of liquid cytology. Staining: by Papanicolaou. Magnification: × 100



a

б

Рисунок 3. Уротелиальная карцинома:

a — цитологический препарат, приготовленный методом ТЦ. Окраска: по Романовскому — Гимза.

Увеличение: ×1000;

б — цитологический препарат, приготовленный методом ЖЦ. Окраска: по Папаниколау. Увеличение: ×1 000

Figure 3. Urothelial carcinoma.

a — cytological preparation by the method of conventional cytology. Staining: by Romanovsky-Giemsa.

Magnification: × 1000.

b — method of liquid cytology. Staining: by Papanicolaou. Magnification: × 1000

Как видно на рисунке 3, для цитологических препаратов, приготовленных методом ТЦ, характерен сопутствующий фон из опухолевого микроокружения (клеточного детрита, флоры, нитей фибрина), на котором в виде скоплений располагаются клетки злокачественной опухоли с гиперхромными ядрами и неровными контурами.

При этом препараты, приготовленные методом ЖЦ, отличаются чистым фоном, расположением клеток и комплексов в виде монослоя, что позволило получить четкую морфологическую картину и определить характер изменений ядра клетки (состояние

хроматина, наличие ядрышек), оценить наличие атипии, тканевую дифференцировку и степень злокачественности.

С целью изучения диагностической точности исследуемых методов была выделена группа пациентов с имеющейся гистологической верификацией патологии МП, в которую вошли 148 человек. В 83 случаях (56,1 %) пациентам было выполнено цитологическое исследование осадка мочи методом ЖЦ, а в 65 (43,9 %) — ТЦ.

В общей выборке преобладала инвазивная УТК — 135 исследований (91,2 %), в 11 случаях (7,45 %) — доброкачественная

патология в виде воспалительных изменений МП, в 2 случаях (1,35 %) — метастатическое поражение МП.

Выполнялся анализ различий между совпадением цитологического заключения с гистологическим в исследуемых группах,

и была выявлена статистически значимая разница для ЖЦ и ТЦ ($\chi^2 = 25,08$, $p < 0,001$). Показатели совпадений цитологического и гистологического заключений для различной патологии МП представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сопоставление результатов цитологического и гистологического заключений в исследуемых группах

Table 1. Comparison of the cytological and histological findings in the study groups

Гистологическая верификация	Метод						p
	ЖЦ			ТЦ			
	всего (n)	совпад., n (%)	несовп., n (%)	всего (n)	совпад., n (%)	несовп., n (%)	
Доброкачественная патология	5	5 (100,0)	0 (0)	6	4 (66,7)	2 (33,3)	0,670
УТК	76	71 (93,4)	5 (6,6)	59	25 (42,4)	34 (57,6)	< 0,001
Метастатические поражения МП	2	2 (100,0)	0 (0)	0	0	0	—
Всего случаев	83	78 (94,0)	5 (6,0)	65	29 (44,6)	36 (55,4)	< 0,001

Как видно из данных таблицы 1, при использовании метода ЖЦ доброкачественная патология МП была выявлена в 5 случаях из 5, что составило 100 %, а при использовании ТЦ из 6 случаев анализируемой патологии гистологически были подтверждены 4 случая, что составило 66,7 %. При проведении сравнительного анализа статистически значимых различий установить не удалось ($p = 0,670$). Подобный результат связан, прежде всего, с малым количеством наблюдений в выборках.

При использовании метода ЖЦ УТК была диагностирована в 71 случае из 76, что составило 93,4 %, а при использовании ТЦ — всего в 25 случаях из 59 исследований, что составило 42,4 % и было статистически значимо ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ диагностической точности методов ЖЦ и ТЦ для диагностики метастатических поражений МП не проводился из-за малого количества наблюдений в группах.

На заключительном этапе мы провели сравнительный анализ диагностической точности используемых методов для всех видов патологии МП и установили, что при использовании метода ЖЦ совпадение с гистологическим заключением было в 78 случаях из 83 исследований, что составило 94,0 %, в то же время при использовании ТЦ совпадение составило только 29 случаев из 65 исследо-

ваний (44,6 %) и было статистически значимо ($\chi^2 = 25,08$, $p < 0,001$).

В дальнейшем нами был проведен анализ ДЧ и ДС методов ЖЦ и ТЦ. Так, ДЧ и ДС метода ЖЦ в диагностике УТК составила 93,4 и 95,4 % соответственно, что является очень высоким показателем, в то время как ДЧ и ДС метода ТЦ — 42,4 и 93,6 % соответственно, что в целом соответствует литературным данным [8].

Принимая во внимание, что количество случаев доброкачественной патологии и метастатических поражений МП было небольшим, рассчитать ДС и ДЧ в исследуемых группах не удалось.

Выводы

1. Метод ЖЦ с применением автоматизированной системы приготовления цитологического препарата Cellprep Plus значительно повышает диагностическую чувствительность (93,4 %) и специфичность (95,4 %) цитологического метода исследования в диагностике УТК за счет получения стандартизованных монослойных препаратов. В то же время показатели диагностической чувствительности и специфичности метода ТЦ составляют лишь 42,4 и 93,6 % соответственно.

2. Использование метода ЖЦ в значительной степени повышает диагностическую

точность цитологического исследования и позволяет получить заключения, которые в 94,0 % случаев совпадают с результатами гистологического исследования. При использовании ТЦ совпадение с данными гистологического заключения составляет всего 44,6 % ($\chi^2 = 25,08$, $p < 0,001$).

3. Существующие ограничения традиционного метода приготовления цитологических препаратов осадка мочи определяют необходимость внедрения в работу цитоло-

гических лабораторий более эффективного метода, которым на сегодняшний день является ЖЦ.

4. Перспективным направлением использования метода ЖЦ в исследовании патологии МП является разработка и внедрение цитологических критериев дифференциальной диагностики между реактивной атипией клеток и атипией, характерной для злокачественной опухоли.

Список литературы

1. Зуков РА, Слепов ЕВ, Семёнов ЭВ, Куртасова ЛМ. Фенотипические особенности клеток осадка мочи больных неинвазивным раком мочевого пузыря. *Siberian journal of oncology*. 2017;16(3):52-56. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56>
2. Океанов АЕ. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009-2018. 2019. 422 с.
3. Савостикова МВ, Кудайбергенова АГ, Федосеева ЕС, Козорезова ЕС, Воробьев СЛ, Горбань НА. Проект рекомендаций по цитоморфологической диагностике патологии мочевого тракта. *Онкопатология*. 2019; (1-2):52-67. DOI: <http://10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-52-67>
4. Gill GW. Cytopreparation: principles & practice. *Essentials in cytopathology*. New York: Springer; 2013. p. 73-100.
5. Леонов МГ, Шелякина ТВ, Тхагапсо АА, Беляева СА. Возможности жидкостной цитологии в диагностике

рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли. 2014;(3):88-90.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2014-3-88-90>

6. Зимичев АА, Климентьева МС, Корабельников АС. Возможности ранней диагностики рака мочевого пузыря и ее влияние на прогноз заболевания. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;3(5):780-785.

7. Клинический протокол «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных заболеваний», утв. постановлением Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, №60 от 06.07.2018.

8. Аль-Шукри СХ, Эмануэль ВА, Корнеев ИА, Соколова НМ, Агеев МН. Прогностическая ценность цитологического исследования осадка мочи у больных раком мочевого пузыря. *Нефрология*. 2006;10(2):101-104.

DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-2-101-104>

References

1. Sukov RA, Slepov EV, Semyonov EV, Kurtasov LM. The phenotypic features of urine sediment cells of patients with non-invasive bladder cancer. *Siberian journal of oncology*. 2017;16(3):52-56. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-3-52-56>
2. Okeanov AE. *Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2009-2018*. 2019. 422 p. (In Russ.).
3. Savostikova MV, Kudaibergenova AG, Fedoseyeva EU, Kozorezova EU, Vorobyov SL, Gorban NA. The draft of references on cytomorphological diagnosis of the urinary tract pathology. *Oncopathology*. 2019;(1-2):52-67. (In Russ.). DOI: <http://10.17650/2618-7019-2019-2-1-2-52-67>
4. Gill GW. Cytopreparation: principles & practice. *Essentials in cytopathology*. New York: Springer; 2013. p. 73-100.
5. Leonov MG, Shelyakina TV, Thagapso AA, Belyaeva SA. The possibilities of liquid cytology in diagnosing bladder

cancer. *Malignant tumors*. 2014;(3):88-90. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2014-3-88-90>

6. Simichev AA, Klimentyeva MS, Korabelnikov AU. The possibility of early diagnosis of bladder cancer and its effect on the prognosis of the disease. *News of the Samara Research Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;3(5):780-785. (In Russ.).

7. Clinical protocol "Algorithms of diagnosis and treatment of malignant diseases", Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus N60, 06.07.2018. (In Russ.).

8. Al-Shukri SH, Emanuel VL, Korneev IA, Sokolova NM, Ageev MN. Prognostic value of cytological study of urine sediment in patients with bladder cancer. *Nephrology. (Saint-Petersburg)*. 2006;10(2):101-104. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-2-101-104>

Информация об авторах / Information about the authors

Зайцева Лариса Петровна, заведующий централизованной цитологической лабораторией, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7638-9364>

e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Лось Дмитрий Михайлович, главный врач, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-4592>

e-mail: gokod@mail.gomel.by

Larysa P. Zaitsava, Head of the Centralized Cytological Laboratory, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7638-9364>

e-mail: larysazaitsava2802@gmail.com

Dmitry M. Los, Chief Medical Officer of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-4592>

e-mail: gokod@mail.gomel.by

Беляковский Василий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-2142>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Похожай Владимир Владимирович, к.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6866-547X>

e-mail: universum1988@yandex.ru

Надыров Эльдар Аркадьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Vasily N. Beliakovski, DMedSc, Professor, Professor at the Department of Oncology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-2142>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Vladimir V. Pohozhay, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Oncology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6866-547X>

e-mail: universum1988@yandex.ru

Eldar A. Nadyrov, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Надыров Эльдар Аркадьевич

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Eldar A. Nadyrov

e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Received / Поступила в редакцию 29.08.2021

Revised / Поступила после рецензирования 20.10.2021

Accepted / Принята к публикации 29.12.2021