

УДК: 616.65-006.6:[091.8+071]

И.И. Яковцова,**П.В. Ткаченко,****И.В. Ивахно,****О.В. Долгая**Харьковская медицинская академия
последипломного образования**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Ключевые слова: рак предстательной железы, сумма по Глиссону, стадия T, уровень ПСА, прогноз заболевания.

Резюме. Среди диагностических клиничко-морфологических признаков РПЖ наиболее значимыми уровень ПСА крови, сумма по Глиссону, стадия заболевания по системе TNM. Учет этих показателей необходим для прогноза заболевания и выбора лечебной тактики. Прослежена зависимость возрастания уровня ПСА и стадии T по мере увеличения суммы по Глиссону ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно) и тенденция в более высокой сумме по Глиссону у пациентов старшего возраста. Распределение РПЖ на три группы низкого, промежуточного и высокого риска с учетом уровня ПСА, суммы по Глиссону и степени инвазии показало соотношение 18,7%, 25,0% и 56,3% соответственно. Группы риска формировались преимущественно за счет распространенности опухолевого процесса (стадии T) и в наименьшей степени за счет уровня ПСА.

Актуальность

По данным официальной статистике Украины [1] рак предстательной железы (РПЖ) в структуре онкологических заболеваний мужского населения занимает второе место и первое - среди мужчин старше 75 лет. Отмечается ежегодный рост заболеваемости в среднем на 5,3%. [1]. Выбор лечебной тактики пациентов основывается на учете прогностических критериев заболевания, среди которых наиболее значимыми являются: сумма по Глиссону (СГ), распространение опухоли согласно классификации TNM, уровень ПСА крови [2, 3]. Остается не решенным вопрос прогностической ценности ряда клиничко-морфологических критериев, в том числе, по данным Европейской ассоциации урологов [4], нет рекомендаций по использованию иммуногистохимических маркеров для прогноза и ведения пациентов РПЖ. Целью работы явилось исследование основных прогностических признаков РПЖ и выявление их взаимосвязи с клиничко-морфологическими характеристиками и риском рецидивирования заболевания.

Материалы и методы

В Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шаповалова (ХОКЦУН) за пятилетний период с 2011 по 2015 гг. прооперировано 886 пациентов с диагнозом РПЖ, из них операция открытая позадилоная

радикальная простатэктомии была выполнена в 280 случаях. Из наблюдения выбыли 168 пациентов по причине недостаточной полноты данных, отсутствия микропрепаратов и парафиновых блоков, или низкого их качества. Таким образом, материалам послужили 112 случаев РПЖ.

Были исследованы уровень ПСА крови, возраст пациентов, определена сумма по Глиссону (СГ) опухолей согласно последней классификации ВОЗ [1], учитывался уровень инвазия, согласно системе TNM [2]. Иммуногистохимическое исследование на маркеры базальных клеток - p63 и высокомолекулярный цитокератин HMW - проводилось в некоторых случаях для подтверждения диагноза РПЖ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета "Statistica 6.0". Связь между признаками оценивалась по непараметрическому критерию хи-квадрат Пирсона. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждения

Средний возраст пациентов РПЖ составил $69,5 \pm 7,9$ лет. Пик заболеваемости пришелся на 60-79 лет с почти равным числом пациентов возрастом 60-69 и 70-79 (48 пациентов в возрасте 60-69 и 46 в возрасте 70-79, что соответствует 42,8% и 41,8% соответственно).

Уровень ПСА у пациентов с РПЖ составил

19,1±28,2 и колебался от 0 до 210 нг/мл. Наибольшее относительное число пациентов было с уровнем ПСА 4-10 (34,8%) и 10-20 (25,0%). Как видно из табл. №1, уровень ПСА до 4 нг/мл не характерен для РПЖ, однако этот уровень ПСА не может служить критерием отсутствия рака, равно как и уровень ПСА равный нулю, что наблюдалось у 2 пациентов.

В группе РПЖ 18,7% опухолей характеризовались инвазивным ростом в пределах половины одной доли ПЖ, то есть соответствовали стадии T1-2a согласно системе TNM последнего пересмотра [5]. Это были опухоли размерами редко превышающие 1 см. Распространение РПЖ более чем на половину одной доли (T2b) и на обе доли (T2c) было в 26,7% и 16,1% соответственно. Среди этих опухолей встречались случаи, когда обнаруживались несколько опухолевых узлов. Прорастание капсулы ПЖ было выявлено в 38,4% (43 случаях) из них 16 демонстрировали инвазию в семенные пузырьки и в 3 случаях выявлена прорастание в мышечную ткань и соседние органы.

Полученные данные в целом соответствуют приводимым в научной литературе. Так у 22-50 % пациентов с локализованными РПЖ выявляют распространение опухолевого процесса за пределы органа, рецидив заболевания в последующем развивается примерно у 15-44 % пациентов [6, 7]. Перед онкологами ставится задача выявления факторов риска рецидивирования и прогрессии заболевания, позволяющие не допустить появление клинических признаков местного рецидива или отдаленных метастазов. Появляется большое количество работ, посвященных новым прогностическим факторам рецидива у больных РПЖ после РПЭ, которые позволили бы в клинической практике более точно выделить группу пациентов высокого риска. На сегодняшний день, наиболее надежной независимой прогностической системой РПЖ является система Глисон, применение которой необходимо для выбора лечебной тактики пациентов [8].

В нашем материале средняя СГ составила 6,8±1,35. Самая большая группа РПЖ была с СГ 2-6 - 36,6% (41/112). Согласно последним изменениям принципов градации РПЖ по системе Глисон от 2014 г. большое число РПЖ с СГ ≤6 рекласифицировано в РПЖ с СГ 7, а все формы РПЖ с СГ ≤6 стали считаться наименее агрессивными. [9]. В эту группу относятся РПЖ, микроскопическим проявлением которых является доминирование тесно расположенных желез, располагающихся отдельно друг от друга, по размеру мелких или средних, часто ветвящихся и пра-

вильной округлой формы. С целью дифференциальной диагностики РПЖ высокой степени дифференцировки с атрофическими, гиперпластическими процессами, ПИН, атипическим аденозом в некоторых случаях проводилась иммуногистохимическое исследование на маркеры базальных клеток р63 и высокомолекулярный цитокератин. Полное отсутствие базальных клеток служило критерием рака. Согласно последним изменениям системы Глисон криброзные структуры следует относить к 4 степени, однако наличие единичных криброзных желез допускается и при 3 степени [8]. Согласно модифицированной системе степень 4 по Глисону характеризуется сливающимися, либо криброзными, либо плохо сформированными железами, либо гломерулярными структурами [WHO, 2016]. В нашем материале РПЖ с баллом 4 по Глисону было подавляющее число случаев - 65 (58,0%). Степень 5 характеризуется обособлением раковых клеток, солидным их расположением, с возможным нечетким микроацинарным строением, формирование корд и лишь изредка встречающимися железами, наличием комедонекрозов в солидных гнездах или криброзных структурах [9].

По последним рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации урологов [4, 8], РПЖ следует разделять на группы с СГ 2-6, 7 (3+4), 7 (4+3), 8, 9-10. Именно такое распределение на 5 групп с объединением РПЖ с СГ 2-4 и 4-6 в одну группу и разделением РПЖ с СГ 7 на две группы - имеет наибольшую прогностическую ценность. Так, согласно масштабному исследованию, в которое было включено 20845 случаев РПЖ после радикальной простатэктомии, 5-летнее безрецидивное течение заболевания было в соответствии с распределением РПЖ на 5 групп - в 96%, 88%, 63%, 48% и 26% [10].

В нашем материале РПЖ с СГ 2-6 составили 36,6%, 7 (3+4) - 17,8%, 7 (4+3) - 13,4%, 8 - 16,9%, 9-10 - 15,1%.

В научной литературе имеются противоречивые данные о зависимости возраста пациентов и СГ [11, 12]. В нашем исследовании, как видно из таблицы 1, возраст пациентов старше 70 незначительно чаще встречался среди РПЖ с более высокой СГ (8-10), чем среди случаев с СГ 7 и менее. Все пациенты с СГ 9-10 были старше 60 лет ($\chi^2=1,9$, $p=0,1$), а в возрастной группе 50-59 лет было наибольшее относительное число (60%) пациентов было с СГ ≤6 ($\chi^2=2,5$, $p=0,1$). Таким образом, прослежена тенденция в более высокой СГ у пациентов старшего возраста.

Уровень ПСА является одним из наиболее

Таблиця 1

Зависимость возраста и уровня ПСА пациентов с СГ

Показатель	сумма по Глиссону					достоверность, критерий χ^2
	≤ 6 n (%)	7 (3+4) n (%)	7 (4+3) n (%)	8 n (%)	9-10 n (%)	
Возраст						
50-59, n=10	6 (15)	2 (10)	0	2 (10)	0	$\chi^2=7,6, p=0,8$
60-69, n=48	19 (46)	8 (40)	8 (53)	6 (32)	7 (41)	
70-79, n=46	14 (34)	9 (45)	6 (40)	9 (47)	8 (47)	
80-89, n=8	2 (5)	1 (5)	1 (6)	2 (10)	2 (12)	
Уровень ПСА						
0-4,0 (n=15)	7 (17)	4 (20)	3 (20)	1 (5)	0	$\chi^2=30,1, p<0,03$
4,1-10,0 (n=39)	19 (46)	8 (40)	4 (26)	5 (26)	3 (17)	
10,1-20,0 (n=28)	12 (29)	5 (25)	4 (26)	3 (15)	4 (23)	
20,1-40,0 (n=17)	2 (4)	1 (5)	2 (13)	5 (26)	7 (41)	
>40,1 (n=13)	1 (2)	2 (10)	2 (13)	5 (26)	3 (17)	
Всего	41	20	15	19	17	

востребованных прогностических критериев, однако при СГ менее 6 этот показатель не несет прогностической ценности [13], а, по мнению экспертов Американского колледжа патологов, уровень ПСА следует относить лишь к третьей прогностической категории ввиду противоречивости данных [14].

Сравнивая уровень ПСА крови с СГ выявлена статически значимая зависимость в виде возрастания уровня ПСА по мере увеличения СГ

($\chi^2=75,0, p<0,0001$). Как видно из таблицы 2, уровень ПСА РПЖ с СГ ≤ 6 и 7 был преимущественно 4-10 нг/мл, высокое относительное число случаев среди них было с уровнем ПСА до 4 и 10-20. Для РПЖ с СГ ≤ 6 не характерен уровень ПСА 20-40 ($\chi^2=5,3, p<0,03$) и более 40 ($\chi^2=5,2, p<0,03$). Выявлено, что РПЖ с СГ 8 и более демонстрировали противоположную зависимость: не зафиксировано ни одного случая с ПСА до 4

Таблиця 2

Стадия Т и сумма по Глиссону РПЖ

Возраст	сумма по Глиссону					достоверность, критерий χ^2
	≤ 6 n (%)	7 (3+4) n (%)	7 (4+3) n (%)	8 n (%)	9-10 n (%)	
T1-2a	16 (39)	4 (20)	1 (6,6)	0	0	$\chi^2=72,1, p<0,0001$
T2b	17 (41)	4 (20)	4 (26,6)	4 (21)	1 (6)	
T2c	7 (17)	4 (20)	4 (26,6)	1 (5)	2 (12)	
T3a	1 (2,4)	5 (25)	3 (20)	11 (58)	4 (23)	
T3b	0	3 (15)	3 (20)	2 (10)	8 (47)	
T4	0	0	0	1 (5)	2 (12)	
Всего	41	20	15	19	17	

среди РПЖ с СГ 9-10, наибольшее относительное число случаев было с уровнем ПСА 20-40 и большое относительное число случаев с уровнем ПСА >40. Установлено, что РПЖ с СГ 8 ассоциировались с уровнем ПСА >40,1 ($\chi^2=4,8, p<0,03$), а РПЖ с СГ 9-10 - с уровнем ПСА 20,1-40,0 ($\chi^2=10,5, p<0,003$).

Выявлена зависимость между показателем СГ и уровнем инвазии РПЖ в виде возрастания СГ по мере увеличения показателя патоморфологической стадии Т ($\chi^2=72,1, p<0,0001$). Среди РПЖ с СГ ≤ 6 было наибольшее относительное число опухолей, локализующихся в одной доле (41%) или ее половине (39%), и отсутствовали

случаи с инвазией в семенные пузырьки и смежные органы. В свою очередь, среди РПЖ с СГ 8 и 9-10 не было ни одного случая опухолей, локализованных в половине одной доли, и к ним относились все три случая РПЖ стадии Т4. Довольно близкими по уровню инвазии были РПЖ групп 7 (3+4) и 7 (4+3), однако среди РПЖ с СГ 7 (4+3) отмечено меньшее относительное число случаев опухолей, локализованных в половине одной доли (6,6% и 20% соответственно). По видимому, если доминирующая по объему часть опухоли имеет более низкую дифференцировку, то такой рак обладает большей инвазивной активностью (см. табл.2).

Рассматривая ассоциацию РПЖ каждой из групп со стадиями Т выявлено, что для РПЖ с СГ ≤ 6 характерна локализация в пределах половины одной доли, то есть стадия Т1-2а, ($\chi^2=17,4$, $p<0,0001$) и целой доли, стадия Т2b, ($\chi^2=7,4$, $p<0,01$) и не характерно прорастание капсулы ПЖ, стадия Т3а, ($\chi^2=13,8$, $p<0,0003$) и инвазия в семенные пузырьки, стадия Т3b, ($\chi^2=10,7$, $p<0,003$). Для РПЖ с СГ 7 (3+4) и 7 (4+3) отсутствовала зависимость по уровню распространенности процесса. РПЖ с СГ 8 ассоциировались со стадией Т3а, т. е. для них характерно прорастание капсулы органа с инвазией в парапростати-

ческую клетчатку ($\chi^2=18,0$, $p<0,0001$), и не характерна локализация в пределах половины доли ПЖ ($\chi^2=5,2$, $p<0,03$). РПЖ с СГ 9-10 ассоциировались со стадией Т3b и Т4, то есть для них характерна выраженная экстраорганный инвазия с инфильтрацией семенных канальцев ($\chi^2=17,5$, $p<0,0001$) и смежных органов ($\chi^2=6,4$, $p<0,03$), в то же время для РПЖ с СГ 9-10 не характерна локализация в пределах половины ($\chi^2=4,6$, $p<0,05$) и одной доли ПЖ ($\chi^2=4,4$, $p<0,05$).

Согласно рекомендациям ВОЗ и EAU [4, 8] для прогноза риска рецидивирования, повторной терапии и летального исхода РПЖ следует раз-

Таблица 3

Группы риска РПЖ

	I (группа низкого риска)	II (группа промежуточного риска)	III (группа высокого риска)
Определение	ПСА до 10 нг/мл, сТ1-2а, СГ 2-6.	ПСА 10-20 нг/мл, или сТ2b, или СГ 7.	ПСА более 20, или сТ2с, или СГ 8-10.
Число случаев (%)	21 (18,7%)	28 (25,0%)	63 (56,3%)

делять на три группы с учетом уровня ПСА, стадии Т и СГ.

Группу высокого риска составили 56,3% (63/112) опухолей, среди которых 96,8% (61/63) случаев характеризовались стадией Т2с-Т4, прочие 2 случая были на стадии Т2b опухолевого процесса; 57,1% (36/63) РПЖ группы высокого риска были с СГ 8-10, прочие 27 случаев характеризовались СГ 7 - в 36,5% (23/63) и СГ ≤ 6 - в 6,3% (4/63). Уровень ПСА более 20 нг/мл был лишь в 47,6% (30/63) случаев, прочие РПЖ из этой группы были с уровнем ПСА 0-4 нг/мл - в 1,5% (1/63), 4-10 нг/мл - в 22,2% (14/63) и 10-20 нг/мл - в 28,5% (18/63).

Распределение РПЖ на группы низкого и промежуточного риска составили 18,7% (21/112) и 25% (28/112) соответственно. Все 28 РПЖ группы промежуточного риска имели стадию Т2b и были с СГ 7 в 42,8% (12/28) и с СГ ≤ 6 в 57,1% (16/28); уровень ПСА 10-20 был в 35,7% (10/28) случаев, 4-10 - в 46,4% (13/28), 0-4 - в 17,8% (5/28). Все 21 случай РПЖ группы низкого риска локализовались в пределах половины доли ПЖ, были с СГ 2-6 и уровнем ПСА до 10 нг/мл (0-4 нг/мл - в 42,8% (9/21), 4-10 нг/мл - в 57,1% (12/21)).

Выводы

1. Средний возраст пациентов РПЖ составил $69,5 \pm 7,9$ лет. Пик заболеваемости пришелся на 60-79 лет с почти равным относительным числом пациентов в возрасте 60-69 и 70-79 (48,2% и 41,0% соответственно). Средний уровень ПСА пациентов составил $19,1 \pm 28,2$ и колебался от 0 до

210 нг/мл.

2. При сопоставлении возраста пациентов, уровня ПСА, стадии опухолевого процесса Т с СГ выявлена зависимость возрастания уровня ПСА и стадии Т по мере увеличения СГ ($p<0,0001$ и $p<0,0001$ соответственно). Прослежена тенденция в более высокой СГ у пациентов старшего возраста.

3. РПЖ с СГ ≤ 6 ассоциировались с локализацией опухолевого процесса в пределах одной доли (стадиями Т1-2а и Т2b), ($p<0,0001$), для них не характерны уровень ПСА более 20 ($p<0,03$), прорастание капсулы ПЖ (стадия Т3а) ($p<0,0003$) и инвазия в семенные пузырьки (стадия Т3b) ($p<0,003$). РПЖ с СГ 8 ассоциировались с уровнем ПСА >40 ($p<0,03$), прорастанием капсулы органа (стадия Т3а) ($p<0,0001$), для них не характерна локализация в пределах половины доли ПЖ (стадия Т1-2а) ($p<0,03$). РПЖ СГ 9-10 ассоциировались с уровнем ПСА 20-40 ($p<0,003$), инвазией семенных пузырьков (стадия Т3b) ($p<0,0001$) и смежных органов (стадия Т4) ($p<0,03$), для них не характерна локализация в пределах одной доли ПЖ (стадия Т1-2b) ($p<0,05$).

4. Распределение РПЖ на три группы низкого, промежуточного и высокого риска с учетом уровня ПСА, СГ и степени инвазии показало соотношение 18,7%, 25,0% и 56,3% соответственно. Группы риска формировались преимущественно за счет распространенности опухолевого процесса (стадии Т) и в наименьшей степени за счет уровня ПСА.

Література. 1. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2004-2014 / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, С.Л. Горох [та ін.] // Бюл. Національного канцер-реєстру України. - 2005-2015. - Т. 6-17. <http://users.i.kiev.ua/~ucr/> 2. Berney D. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study / DM Berney, A Gopalan, S Kudahetti [et al.] // British Journal of Cancer. - 2009. - Vol. 100. - P. 888-893. 3. Roehl K.A. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. / K.A. Roehl, M. Han, C.G. Ramos [et al.] // J. Urol. - 2004. - Vol. 172, № 3. - P. 910-4. 4. Amling C.L. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. / Amling C.L., Blute M.L., Bergstralh E.J. [et al.] // J. Urol. - 2000. - Vol. 164, № 2. - P. 101-5. 5. H. Moch, P.A. Humphrey, T.M. Ulbright, V. Reuter. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2016). 6. Humphrey P.A. The 2016 WHO classification of tumors of urinary system and male genital organs- part B: prostate and bladder tumors. / P.A. Humphrey, H. Moch, A.L. Cubilla [et al.] // European Urology. - 2016. - Vol. 70. - P. 106-119. 7. Epstein JI. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. / Epstein JI, Egevad L, Amin MB [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. - 2016. - Vol. 40. - P. 244-52. 8. Pepe P. Gleason score stratification according to age at diagnosis in 1028 men / Pietro Pepe and Michele Pennisi // Contemp Oncol (Pozn). - 2015. - Vol. 19, № 6. - P. 471-473. 9. Draisma G. Gleason score, age and screening: Modeling dedifferentiation in prostate cancer. / G. Draisma, R. Postma, F.H. Schröder [et al.] // Int. J. Cancer. - 2006. - Vol. 119. - P. 2366-2371. 10. Zhang Q. Nuclear factor-kappaB-mediated transforming growth factor- beta-induced expression of vimentin is an independent predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy / Q. Zhang, B.T. Helfand, T.L. Jang [et al.] // Clin. Cancer Res. - 2009. - Vol. 15. - P. 3557-3567. 11. Bostwick D.G. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999 / D.G. Bostwick, D.J. Grignon, M.E. Hammond [et al.] // Arch. Pathol. - 2000. - Vol. 124, № 7. - P. 995-1000.

КЛІНІКО - МОРФОЛОГІЧНІ ПРОГНОСТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

І.І. Яковцова, П.В. Ткаченко, І.В. Івахно, О.В. Долгая

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ

України "Нанотехнології в хіміотерапії злоякісних пухлин у дорослих і дітей", № 0113U000972 (2013-2017 pp.).

Резюме. Серед діагностичних клініко-морфологічних ознак РПЖ найбільш значущими рівень ПСА крові, сума за Глісоном, стадія захворювання за системою TNM. Облік цих показників необхідний для прогнозу захворювання і вибору лікувальної тактики. Простежено залежність зростання рівня ПСА і стадії Т в міру збільшення суми за Глісоном ($p < 0,0001$ і $p < 0,0001$ відповідно) і тенденція в більш високій сумі за Глісоном у пацієнтів старшого віку. Розподіл РПЖ на три групи низького, проміжного і високого ризику з урахуванням рівня ПСА, суми за Глісоном і ступеня інвазії показало співвідношення 18,7%, 25,0% і 56,3% відповідно. Групи ризику формувалися переважно за рахунок поширеності пухлинного процесу (стадії Т) і меншою мірою за рахунок рівня ПСА.

Ключові слова: рак передміхурової залози, сума за Глісоном, стадія Т, рівень ПСА, прогноз захворювання.

CLINICAL-MORPHOLOGICAL PROGNOSTIC DESCRIPTIONS OF THE PROSTATE GLAND CANCER

I.I. Yakovtsova, P.V. Tkachenko, I.V. Ivakhno, O.V. Dolgaya

Abstract. Among diagnostic clinical-morphological signs of the prostate gland cancer, the most significant are the blood level of the prostatic specific antigen, sum according to the Gleason grade and stage of the disease according to the TNM system. Registration of these indices is necessary for a disease prognosis for a disease and choice of therapeutic management. The dependence of increased level of the prostatic specific antigen and stage T as the Gleason sum increases ($p < 0.0001$ and $p < 0.0001$, respectively) and tendency to a higher Gleason sum in older patients was traced. Division of prostate gland cancer into three groups of low, intermediate and high risk, taking into consideration the prostatic specific antigen level, the Gleason sum and invasion degree, showed a ratio of 18.7%, 25.0% and 56.3%, respectively. Risk groups were formed mainly according to the neoplastic process extension (stages T) and in the least possible degree according to the prostatic specific antigen level.

Key words: prostate gland cancer, Gleason sum, stage T, prostatic specific antigen level, prognosis for a disease.

**Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education,
Kharkiv, Ukraine**

Clin. and experim. pathol. - 2017. - Vol. 16, №2(60), p. 2.-P.78-82.

Надійшла до редакції 26.04.2017

Рецензент – проф. В.І. Зайцев

© *І.І. Яковцова, П.В. Ткаченко, І.В. Івахно, О.В. Долгая,*
2017