

УДК 616.65-002-006:616-053

DOI 10.24412/2312-2935-2023-4-522-532

НОВЫЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО КОНТИНУУМА

Т.В. Павлова^{1,2}, Е.Б. Сучалкин³, И.А. Павлов^{4,5}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

² ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», г. Санкт-

³ ОГБУЗ «Яковлевская центральная районная больница», г. Строитель

⁴ ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», г. Белгород

⁵ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

Введение. Существует патогенетическая параллель между процессами старения и канцерогенезом. Около половины онкологических случаев формируется у реципиентов, старше шестидесяти пяти, в том числе рак предстательной железы. Этому способствует в частности уход от иммунного контроля клеток, окружающих опухоль, которая может экспрессировать ряд сигнальных белков, подавляющих защитный ответ. Сюда можно отнести белок запрограммированной гибели клеток (PD-1) и его лиганд PD-L1.

Цель исследования. Разработать и оценить возможное применение оригинальных иммуногистохимических моделей у людей старших возрастных групп с онкологической патологией предстательной железы с целью выработки дальнейших путей для диагностики и лечения.

Материалы и методы. Для иммуногистохимического анализа использованы данные контрольной группы из 5 мужчин, а также 24 пациентов с РПЖ среднего и пожилого возраста. Для этого выбран лиганд PD-L1. Достоверность различий средних и относительных количественных величин определяли по t-критерию Стьюдент. Расчеты проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel, с использованием пакета Statistica 6.0.

Результаты. Было показано, что иммуногистохимические показатели экспрессии PD-L1 находятся в прямой зависимости как от стадии процесса, прогрессируя от II до III, так и от возраста, когда, наоборот, выявляется регрессия ($p < 0,05$). Но они - не однозначны и имеют большой разброс в цифрах.

Заключение. Полученные сведения с изучением экспрессии PD-L1 могут быть внедрены в качестве дополнительных тестов для прогноза заболевания и служить основой при разработке методов таргетной терапии, что особенно важно для лиц старших возрастных групп.

Ключевые слова: рак предстательной железы, пожилой возраст, иммуногистохимия

NEW IMMUNOHISTOCHEMICAL APPROACHES IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE PATHOLOGY TAKING INTO ACCOUNT THE GERIATRIC CONTINUUM

T.V. Pavlova^{1,2}, E.B. Suchalkin³, I.A. Pavlov^{4,5}

¹ *I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg*

² *Private University «Saint Petersburg Medico-Social Institute», Saint-Petersburg*

³ *Yakovlev Central District Hospital, Stroitel*

⁴ *Belgorod Regional Oncological Dispensary, Belgorod*

⁵ *Belgorod State National Research University, Belgorod*

Introduction. There is a pathogenetic parallel between the aging process and carcinogenesis. About half of cancer cases are formed in recipients older than sixty-five, including prostate cancer. This is facilitated, in particular, by the departure from the immune control of the cells surrounding the tumor, which can express a number of signal proteins that suppress the protective response. This includes the programmed cell death protein (PD-1) and its ligand PD-L1.

Purpose of the study. To develop and evaluate the possible application of original immunohistochemical models in people of older age groups with prostate cancer with the aim of developing further paths for diagnosis and treatment.

Materials and methods. For immunohistochemical analysis, data from the control group of 5 men, as well as 24 patients with prostate cancer of middle and old age were used. For this, the PD-L1 ligand was chosen. The significance of differences in mean and relative quantitative values was determined by Student's t-test. Calculations were performed using Microsoft Excel software using the Statistica 6.0 package.

Results. It was shown that immunohistochemical parameters of PD-L1 expression are directly dependent both on the stage of the process, progressing from II to III, and on age, when, on the contrary, regression is detected ($p < 0.05$). But they are not unambiguous and have a wide spread in numbers.

Conclusion. The data obtained from the study of PD-L1 expression can be implemented as additional tests for disease prognosis and serve as the basis for the development of targeted therapy methods, which is especially important for people of older age groups.

Keywords: prostate cancer, old age, immunohistochemistry

Введение. Изучение константы старения, с целью генерации курса, направленного на активное долголетие, является одним из важных направлений современной медицины и социологии. Серия заболеваний, носящих различный генез, не только сокращает длину жизни, но и значительно отражается на ее качестве. Среди них особое место занимают опухолевые процессы. Существует патогенетическая параллель между процессами старения и канцерогенезом. На современном этапе около половины онкологических случаев формируется у реципиентов старше шестидесяти пяти. Весомым аспектом данной темы выступает адекватное формирование лечения. При этом должна учитываться максимальная

гериатрическая оценка функционального статуса, коморбидности, ментальных вариантов, деградации, социального обеспечения. Гериатрическая онкология – активно развивающаяся отрасль [1,2]. Одними из наиболее часто встречающихся патологических процессов, сопровождающих мужчин после шестидесяти лет, являются патологические состояния предстательной железы (ПЖ), в том числе - рак (РПЖ) [3,4,5,6]. Летальность от данного заболевания в РФ, к сожалению, возрастает, как и поздно диагностированные случаи [2]. Особая роль в развитии неопластических процессов отводится иммунодефицитам. Угасание и извращение функционирования системы иммунологического контроля является неотъемлемым звеном развития старения. Ход прогрессии опухоли, в обязательном порядке включает «ускользание» патологических агентов из-под иммунного контроля. Это можно отнести и к уходу от защитной специфики клеток, окружающих опухоль, так как она способна экспрессировать ряд сигнальных белков, подавляющих иммунный ответ. Сюда можно отнести и, так называемый белок запрограммированной гибели (PD-1) и его лиганд (молекулы, вступающие в связь с рецептором и демонстрирующие определенные реакции) PD-L1. Он является трансмембранным белком типа 1 массой 40кДа. Он может находиться на поверхности иммунных и опухолевых клеток. Связь между PD-1 и PD-L1 охраняет структуры от аутоиммунной агрессии, но в микроокружении опухоли делает возможным обходить иммунный ответ [7,8,9,10,11,12]. В частности, это показано на опухолях молочной железы [13,14].

Важная функция в клиническом исследовании РПЖ падает на патологоанатомические исследования. Особую роль в диагностике и разработке дальнейшей тактики лечения играет иммуногистохимический анализ. При этом выполняется вариант мультифокальной биопсии ПЖ под контролем УЗИ. Необходимо также и исследование послеоперационного материала. Маркеры, применяемые для диагностики РПЖ, можно условно разделить на две группы: 1) для определения заболевания данного органа и 2) для определения злокачественности. В первую группу относят цитокины, выявляемые в базальном эпителии (общий цитокератин, СК-5/6, высокомолекулярный цитокератин), а также маркер р63. Имеет клиническое значение двойное иммуногистохимическое окрашивание с PIN-cocktail (AMACR и р63). Нахождение нейроэндокринных особенностей выполняется при использовании хромогранина А, синаптофизина, серотонина и других методов. Простатспецифический антиген (PSA) имеет отношение к гликопротеинам, является протеолитическим ферментом.

Другой маркер, специфичный для опухолевого эпителия простаты, – это простатическая кислая фосфатаза (PSAP). Экспрессия PSAP и PSA близки. Если они неэффективны, применяется простатспецифический мембранный антиген (PSMA), а также ряд других веществ. Использование новых маркеров может способствовать дальнейшему улучшению диагностики и лечения больных с патологией ПЖ в том числе, с учетом вопросов гериатрического континуума при данной патологии.

Цель исследования. Разработать и оценить возможное применение оригинальных иммуногистохимических моделей у людей старших возрастных групп с онкологической патологией предстательной железы с целью выработки дальнейших путей для диагностики и лечения.

Материалы и методы исследования. Набор больных с РПЖ осуществлялся с 2020 по 2022 гг. прооперированных на базе ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», ОГБУЗ «Яколевская центральная районная больница», а также ОГБУЗ «Белгородское бюро судебно-медицинской экспертизы». Материал изучали, анализировали и обрабатывали на кафедре патологии и научно-образовательном и инновационном центре «Наноструктурных материалов и нанотехнологий» ФГАОУ ВО «Белгородского государственного национального исследовательского университета».

Для иммуногистохимического анализа использованы данные контрольной группы из 5 мужчин 46–55 лет, погибших в результате дорожно-транспортных происшествий, а также 24 пациентов с РПЖ (II и III стадии заболевания, средний и пожилой возраст). Возраст больных с РПЖ был: 46–55 (со II-й стадией – 7, III-й – 6); 65–70 (соответственно 6 и 5 человек).

Пробы для гистологического исследования после фиксации в растворе формалина и стандартной заливки в парафин изготавливали путем получения срезов, их последующей окраски гематоксилином и эозином с последующей съемкой и анализом в микроскопе «Topic-T Ceti». Для иммуногистохимического изучения были использованы следующие подходы. PD-L1 окрашивался с помощью первичных мышинных моноклональных антител. В качестве вторичных антител использовались козы антимышинные антитела AmpliStain™ anti-Mouse 1-Step HRP #AS-M1-HRP, визуализация которых проводилась реагентом ImmPACT™ DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105) согласно инструкции производителя. Ядра докрашивались гематоксилином Майера.

Обработку статистических данных проводили с расчетом интенсивных и экстенсивных показателей средних величин. Достоверность различий средних и относительных количественных величин определяли по t-критерию Стьюдент. Достоверными считали различия при условии, что уровень значимости $p < 0,05$. Расчеты проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel, с использованием пакета Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. У всех гистологически верифицирована аденокарцинома ПЖ. Экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной смерти PD-L1 наблюдалась как на отдельных фрагментах препарата, так и во всех участках. Ее выявляли как в строме ПЖ, так и в эпителиальных клетках капилляров. Но чаще всего это были эпителиальные клетки желез органа (**рисунок 1**). Ядра в них характеризовались преимущественно эксцентричной локализацией. В ряде клеток выявлен кариолизис. В ряде фрагментов наблюдались интрацитоплазматические вакуоли, достигающие в некоторых случаях значительных размеров. Структуры, экспрессирующие PD-L1, чаще встречались в просвете концевых отделов либо интраэпителиально. Наблюдалось значительное накопление PD-L1 -позитивного материала на плазмолемме клеток, преимущественно имеющих большие размеры, а в меньшем количестве, в цитоплазме (**рисунок 1**).

Нами было проведено количественное изучение PD-L1-иммунопозитивных клеток при развитии патологии предстательной железы в возрастных аспектах (**таблица 1**).

Было показано, что экспрессия PD-L1 в ПЖ была достаточно высокой. Выявлено, что показатели находятся в прямой зависимости как от стадии процесса, прогрессируя от II до III, так и от возраста, когда, наоборот, выявляется регрессия ($p < 0,05$). Чаще всего, визуализация реакции была отмечена по периферия атипичных клеток в области плазматической мембраны.

Так на стадии II (T1c-2N0M0) и возрастной группе 46–55 это было $59,23 \pm 10,35$ на 1 мм^2 , а при 65–70 - $42,90 \pm 7,20$ на 1 мм^2 . Уже на стадии III (T3a-6N0M0) они были представлены соответственно: $184,25 \pm 70,50$ на 1 мм^2 и $89,90 \pm 25,60$ на 1 мм^2 ($p < 0,05$). Но показатели оказывались не однозначны и имели большой разброс в цифрах. В отдельных участках экспрессия не выявлялась вообще и была минимальна, например, в случае со II стадией, в возрасте 67 лет не превышала $38,0$ на 1 мм^2 , а в другом (стадия III, возраст 55 лет) доходила в отдельных фрагментах до $602,23$ на 1 мм^2 .

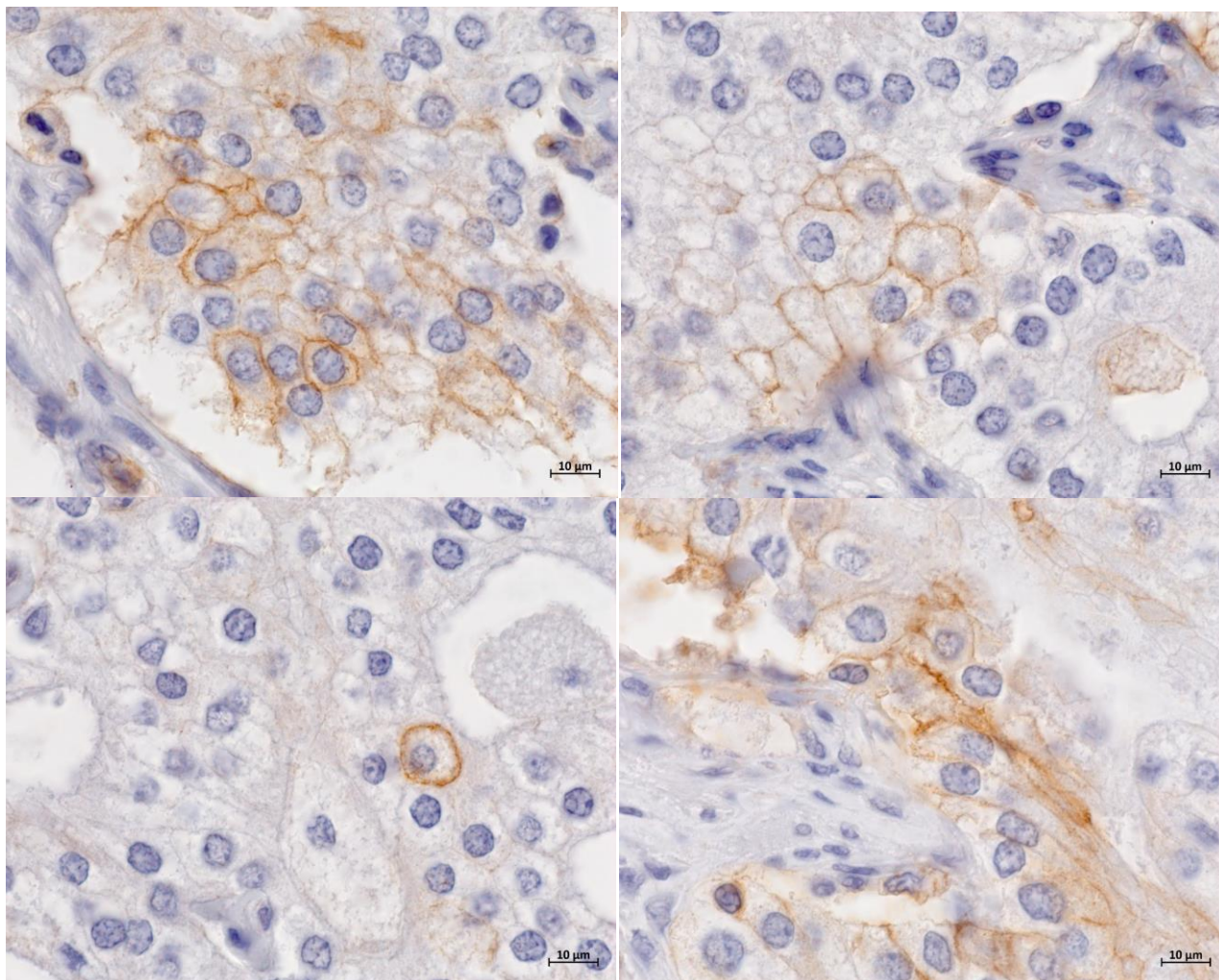


Рисунок 1. Фрагмент ткани предстательной железы при аденокарциноме стадия III(T_{3a}-
cNoM₀). Мужчина, 60 лет.

В предстательной железе - скопление клеток с экспрессией лиганда рецептора программируемой клеточной смерти PD-L1 в эпителии, строме, эпителиальных клетках капилляров преимущественно на плазмолемме.

Иммуногистохимическое окрашивание PD-L1

Таблица 1

Количество PD-L1-иммунопозитивных клеток при развитии патологии предстательной железы в возрастных аспектах (на 1 мм²)

Показатель	Группа				
	контрольная	стадия II (T1c-2N0M0)		стадия III (T3a-бN0M0)	
Возраст пациентов	n = 5 46–55	n = 7 46–55	n = 6 65–70	n = 6 46–55	n = 5 65–70
Количество PD-L1-иммунопозитивных клеток	0,00	59,23±10,350*	42,90±7,205* **	184,25±70,50*	89,90±25,60* **

*Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой, ** – p < 0,05 в сравнении с возрастными группами*

Таким образом, нами было показано, что изученная нами при помощи иммуногистохимических методов экспрессия PD-L1 находилась в прямой зависимости как от стадии рака, возрастая вместе с ней, так и от возраста, достоверно снижаясь при этом.

Заключение. Применение в конкретной клинической практике разработанных оценок патоморфогенеза биоптатов тканей при опухолях предстательной железы с использованием иммуногистохимических методов с изучением экспрессии PD-L1 делает возможным выделять группу пациентов с наиболее неблагоприятным вариантом течения заболевания в контексте повышенного риска неблагоприятных исходов при онкологической патологии. Полученные сведения при использовании иммуногистохимии, могут быть внедрены в качестве дополнительных тестов и прогностических факторов. Кроме того, они могут служить основой при разработке методов терапии при злокачественном росте. Это особенно важно для лиц старших возрастных групп.

Список литературы

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология. 2019;15(2):15-24
2. Рак предстательной железы: клинические рекомендации. Год утверждения: 2020 г.

3. Павлов И.А., Т.В. Павлова, И.Б. Бухвалов и др. Патогенетические аспекты рака предстательной железы. Уральский медицинский журнал. 2017; 4 (148):66-69
4. Павлова Т.В., Пилькевич Н.Б., Бессмертный Д.В. и др. Особенности метаболического атипизма при развитии онкологической патологии мочеполовой системы. Молекулярная медицина. 2021;19(1): 30-34
5. Петов В.С., Сапелко А.В., Данилов С.П. и др. Роль прицельных методов биопсии в диагностике рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2021;17(2):157-167. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-2-157-167>
6. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019; 236 с.
7. T.V. Pavlova, I.B. Buchwalow, I.A. Pavlov et al. Diagnostic utility of immunohistochemical staining for Ki-6, K5, K18, p63 and PSA in the differential diagnosis of malignant prostate. *Virchows Archive: The European Journal of Pathology*. 2017;471(1):S287 (29th European Congress of Pathology «Pathology for Patient Care», Amsterdam, The Netherlands, 2-6 September 2017),
8. Dermani FK, Samadi P, Rahmani G. et al & PD1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1313-1325
9. Li S, Chen L, Jiang J. Role of programmed cell death ligand-1 expression on prognostic and overall survival of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine(Baltimore)*. 2019; 98(16):e15201. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015201>
10. Jiang X, Wang J, Deng X. et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer*. 2019;18(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>
11. Wu Y, Chen W, Xu ZP, Gu W. PD-L1 distribution and perspective for cancer immunotherapy-blockade, knockdown, or inhibition. *Front Immunol*. 2019;10:2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02022>
12. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M et al. Development of a PD-L1 complementary diagnostic immunohistochemistry assay (SP142) for atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2019;27(2):92-100. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000594>

13. Франк Г.А., Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э. и др. Исследование PD-L1-статуса рака молочной железы с использованием моноклонального антитела SP142 и перспективы для определения лечебной тактики. Архив патологии. 2019;81(5):5-10

14. Франк Г.А., Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э. и др. Первый опыт PD-L1-тестирования тройного негативного рака молочной железы маркером SP142 в России. Архив патологии. 2020; 82 (3):5-12

References

1. Aksel' E.M., Matveev V.B. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovanij mochevyh i muzhskih polovyh organov v Rossii i stranah byvshego SSSR [Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR]. *Onkourologiya [Cancer Urology]*. 2019;15(2):15-24 (in Russian)

2. Prostate cancer: recommendations. Year of approval: 2020 (in Russian)

3. Pavlov I.A., T.V. Pavlova, I.B. Buhvalov i dr. Patogeneticheskie aspekty raka predstatel'noj zhelezy [Pathogenetic aspects prostate cancer]. *Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal]*. 2017; 4 (148):66-69 (in Russian)

4. Pavlova T.V., Pil'kevich N.B., Bessmertnyj D.V. et al. Osobennosti metabolicheskogo atipizma pri razvitii onkologicheskoy patologii mochepolovoj sistemy [Features of metabolic atypism during the development of oncological pathology of the urogenital system]. *Molekulyarnaya medicina [Molecular medicine]*. 2021;19(1): 30-34 (in Russian)

5. Petov V.S., Sapelko A.V., Danilov S.P. et al. Rol' pricel'nyh metodov biopsii v diagnostike raka predstatel'noj zhelezy [The role of targeted biopsy methods in the prostate cancer diagnosis] *Onkourologiya [Cancer Urology]*. 2021;17(2):157-167. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-2-157-167> (in Russian)

6. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova, red. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu. [The state of cancer care for the population of Russia in 2018]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2019; 236 с. (in Russian)

7. T.V. Pavlova, I.B. Buchwalow, I.A. Pavlov et al. Diagnostic utility of immunohistochemical staining for Ki-6, K5, K18, p63 and PSA in the differential diagnosis of malignant prostate. *Virchows Archive: The European Journal of Pathology*. 2017;471(1):S287

(29th European Congress of Pathology «Pathology for Patient Care», Amsterdam, The Netherlands, 2-6 September 2017)

8. Dermani FK, Samadi P, Rahmani G. et al. PD1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol.* 2019;234(2):1313-1325

9. Li S, Chen L, Jiang J. Role of programmed cell death ligand-1 expression on prognostic and overall survival of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine(Baltimore).* 2019; 98(16):e15201. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015201>

10. Jiang X, Wang J, Deng X. et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer.* 2019;18(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>

11. Wu Y, Chen W, Xu ZP, Gu W. PD-L1 distribution and perspective for cancer immunotherapy-blockade, knockdown, or inhibition. *Front Immunol.* 2019;10:2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02022>

12. Vennapusa B, Baker B, Kowanetz M et al. Development of a PD-L1 complementary diagnostic immunohistochemistry assay (SP142) for atezolizumab. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2019;27(2):92-100. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000594>

13. Frank G.A., Kuznecova O.A., Zavalishina L.E. et al. Issledovanie PD-L1-statusa raka molochnoj zhelezy s ispol'zovaniem monoklonal'nogo antitela SP142 i perspektivy dlya opredeleniya lechebnoj taktiki [Study of the PD-L1 status in breast cancer, by using the SP142 monoclonal antibody, and the prospects for determining treatment policy]. *Arhiv patologii [Archive of Pathology].* 2019;81(5):5-10

14. Frank G.A., Kuznecova O.A., Zavalishina L.E et al. Pervyj opyt PD-L1-testirovaniya trojnogo negativnogo raka molochnoj zhelezy markerom SP142 v Rossii [The first experience of PD-L1 testing of triple negative breast cancer with marker SP142 in Russia]. *Arhiv patologii [Archive of Pathology].* 2020; 82 (3):5-12 (in Russian)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

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

Сведения об авторах

Павлова Татьяна Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гистологии цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; профессор кафедры патологии и судебной медицины ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», 195271, Россия, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект д. 72 лит. А, e-mail: tvmolgun@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2360-2875

Сучалкин Евгений Борисович - главный врач ОГБУЗ «Яколевская центральная районная больница», 09070, Россия, Белгородская область, Яковлевский район, г. Строитель, ул. Ленина 26, e-mail: str-crb@mail.ru, ORCID 0009-0001-6746-7284

Павлов Иван Арнольдович - кандидат медицинских наук, врач-онкоуролог, ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», 308010, Белгород, ул. Куйбышева, д.1; доцент кафедры патологии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Белгородская обл, г. Белгород, ул. Победы, д.85, e-mail: pavlov-belgorod@mail.ru, ORCID 0000-0002-1878-9287

Information about authors

Pavlova Tatyana Vasilyevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor, of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia; Professor in Department of Pathology and Forensic Medicine, Private University «Saint Petersburg Medico-Social Institute», 195271, St. Petersburg, Kondratievsky Prospekt 72, letter A, e-mail: tvmolgun@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2360-2875

Suchalkin Evgeny Borisovich - chief doctor, Yakolevskaya Central District Hospital, 09070, Russia, Belgorod region, Yakovlevsky district, Stroitel, st. Lenina 26, e-mail: str-crb@mail.ru, ORCID: 0009-0001-6746-7284

Pavlov Ivan Arnoldovich - Candidate of Medical Sciences, oncurologist, Belgorod Regional Oncological Dispensary, Kuibysheva st., 1, Belgorod, 308010; Associate Professor, Department of Pathology, Medical Institute, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation, 308015, Russia, Belgorod, st. Pobedy, 85, e-mail: pavlov-belgorod@mail.ru, ORCID 0000-0002-1878-9287

Статья получена: 28.09.2023 г.
Принята к публикации: 25.12.2023 г.