

Информация для цитирования:

Анищенко В.В., Архипова А.А., Титов С.Е., Полоз Т.Л., Краснов О.А. АНАЛИЗ ОШИБОК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИЯ И РАК ЖЕЛУДКА // Медицина в Кузбассе. 2021. №2. С. 50-54.

Анищенко В.В., Архипова А.А., Титов С.Е., Полоз Т.Л., Краснов О.А.

Новосибирский государственный медицинский университет,
Клинический госпиталь «АВИЦЕННА» Группы компаний «Мать и дитя»,
Городская клиническая поликлиника № 1,
АО «Вектор-Бест»,
ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» СО РАН,
Новосибирский государственный университет,
ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»,
г. Новосибирск, Россия,
Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия

АНАЛИЗ ОШИБОК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИЯ И РАК ЖЕЛУДКА

Рак желудка на IV стадии выявляется в 38,9 %, для повышения точности эзофагогастродуоденоскопии с биопсией перспективным видится дополнительно использовать молекулярные маркеры на основе РНК.

Цель исследования – анализ ошибок дифференциальной диагностики язвы с дисплазией и рака желудка при использовании эндоскопического, гистологического метода и классификатора основного на профилировании миРНК.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов эндоскопического и морфологического исследований 89 наблюдений пациентов с язвами желудка с дисплазией, и молекулярно-генетическое исследование образцов архивного гистологического материала в виде парафиновых блоков этих пациентов. Проспективное исследование заключалось в повторных эндоскопических исследованиях через 3, 6, 9, 12, 24 месяцев, а также мы наблюдали больных при помощи электронной базы БАРС Медицинской информационной системой.

Результаты. Средний промежуток времени до выявления злокачественного характера язвенного поражения составил 11 месяцев, при этом выявлено 8 случаев (8,9 %) рака желудка, из восьми 4 случая (4,5 %) – это несвоевременно выявленный рак, инфильтративно-язвенная форма. В двух случаях из четырех раков классификатор, основанный на профилировании миРНК, отнес поражения в группу рака. 7 из 8 язвенных поражений в описании эндоскопического осмотра охарактеризованы как гигантские, то есть больше 3,0 см.

Выводы. При выявлении профиля миРНК, соответствующего раку желудка, необходимо вести пациента более агрессивно, после снятия угрозы рецидива кровотечения провести повторную эзофагогастродуоденоскопию с мультифокальной биопсией.

Ключевые слова: язва; дисплазия; рак; миРНК; диагностика

Anischenko V.V., Arkhipova A.A., Titov S.E., Poloz T.L., Krasnov O.A.

Novosibirsk State Medical University, Clinical Hospital "AVICENNA" of the Group of Companies "Mother and Child", City Clinical Polyclinic N 1, JSC "Vector-Best", FSBI Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk State University, Clinical Hospital Russian Railways-Medicine, Novosibirsk, Russia,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ANALYSIS OF ERRORS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF DYSPLASIA AND STOMACH CANCER

IV stage stomach cancer is detected in 38.9 % of cases; additional use of RNA-based markers seems to be a promising way to improve the accuracy of esophagogastroduodenoscopy with biopsy.

Objective of the study – analysis of errors in differential diagnostics of ulcers with dysplasia and stomach cancer using the endoscopic and histological methods, and a classification based on miRNA profiling.

Materials and methods. We carried out a retrospective analysis of the results of endoscopic and morphological studies of 89 observations of patients with stomach ulcers with dysplasia and performed a molecular genetic study of samples of archival histological material of these patients in the form of paraffin blocks. The prospective study consisted in repeated endoscopic examinations after 3, 6, 9, 12, 24 months, and we also observed patients using the electronic database BARS Medical Information System.

Results. The average time before the detection of the malignant nature of the ulcerative lesion was 11 months. There were detected 8 cases (8.9 %) of stomach cancer, 4 cases out of which (4.5 %) were untimely detected infiltrative ulcerative cancer. In two cases out of four the lesions were attributed to the cancer group according to the classification based on siRNA profiling. 7 out of 8 ulcerative lesions in the description of the endoscopic examination are described as giant, that is, more than 3.0 cm.

Conclusions. When a miRNA profile corresponding to stomach cancer is identified, it is necessary to lead the patient more aggressively, after removing the threat of recurrent bleeding, repeat esophagogastroduodenoscopy with multifocal biopsy.

Key words: ulcer; dysplasia; cancer; miRNA; diagnostics.

По данным GLOBOCAN, в 2018 году рак желудка занял второе место как причина смерти среди 36 видов рака в 185 странах мира [1]. Однако организованные программы скрининга существуют только в Японии и Южной Корее, для Азиатско-Тихоокеанского региона это необходимая мера, так как около 60 % выявленных случаев рака желудка приходится на страны Восточной Азии [2].

Гастроканцероген 1 класса *Helicobacter pylori* участвует в том числе в патогенезе гастродуоденальных язв, и появление язвы в желудке сопряжено с риском злокачественной трансформации. Но в источниках литературы частота малигнизации язвы, выявленная при эзофагогастродуоденоскопии, значительно варьирует, от 6 до 21 % [3, 4]. Вследствие этого возник вопрос: нуждаются ли пациенты с язвой желудка в контрольных эндоскопических осмотрах? В Великобритании, согласно рекомендациям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), необходимо выполнять повторную гастроскопию через 8 недель всем пациентам с язвой желудка, а вот Американское общество гастроинтестинальной эндоскопии, напротив, советует проводить эзофагогастродуоденоскопию только в отдельных клинических ситуациях. Selinger CP et al. считают, что контрольные эндоскопические исследования уменьшают количество диагностических ошибок и, вероятно, являются главной причиной разброса данных о частоте злокачественной трансформации [3].

В «Золотой стандарт» диагностики рака и предраковых поражений желудка входит гистологическое исследование биоптатов, полученных при эзофагогастродуоденоскопии, но сама эндоскопическая диагностика является инвазивным, дорогим методом, к тому же от врача, выполняющего исследование, требуются специализированные знания, навыки и опыт работы, особенно при выявлении ранних форм. Из-за вышеуказанных причин и бессимптомного течения рак желудка часто выявляется на поздней стадии (IV стадия 38,9 %) и, как следствие, в первый год с момента установления диагноза летальность составляет 45,8 % [5].

В то же время, ранняя диагностика рака и его своевременное лечение обеспечивает выживаемость в более чем 90 % наблюдений. Онкомаркеры (альфа-фетопроtein, СА-19-9, СА-125, карциноэмбриональный антиген) не работают для выявления раннего рака. Поэтому поиск новых инструментов по-прежнему актуален. В качестве перспективных биомаркеров ранней диагностики злокачественной трансформации рассматривают миРНК, они регулируют все процессы жизнедеятельности клетки, к тому же стабильны и легко извлекаются из различных биологических материалов и даже из парафиновых блоков. Немаловажно, что профили экспрессии миРНК неопластической ткани отличаются при сравнении с профилем экспрессии миРНК нормальной ткани [6].

Цель настоящего исследования – анализ ошибок дифференциальной диагностики язвы с диспла-

зией и рака желудка при использовании эндоскопического, гистологического исследования и классификатора, основанного на профилировании миРНК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ результатов эндоскопического и морфологического исследований 89 пациентов с язвами желудка с дисплазией, и молекулярно-генетическое исследование образцов архивного гистологического материала в виде парафиновых блоков этих пациентов. До выполнения молекулярно-генетического исследования проведена независимая экспертная оценка гистологических образцов. Уровень экспрессии микроРНК определялся с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР РВ). Стратификацию образцов на разные группы проводили с помощью алгоритма построения дерева принятия решений C-RT. Выделение РНК, выявление микроРНК и стратификация образцов на разные группы описано ранее [7, 8]. Проспективное исследование заключалось в повторных эндоскопических исследованиях через 3, 6, 9, 12, 24 месяцев, а также мы наблюдали больных при помощи электронной базы БАРС Медицинской информационной системы. От всех пациентов получены информированные согласия. В результате выявлено 8 (8,9 %) случаев рака желудка, средний возраст больных раком 59 + 5,4 лет, гендерное распределение: мужчин – 5 (62,5 %), женщин – 3 (37,5 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая малое количество наблюдений, каждому распознанному случаю злокачественного новообразования (ЗНО) присвоен порядковый номер, далее проведен подробный анализ. Главные результаты представлены в таблице 1.

Четыре случая (2, 4, 6, 8) – это несвоевременно выявленный рак желудка, инфильтративно-язвенная форма. Госпитализация наблюдений (2, 4, 6, 8) была выполнена по экстренным показаниям с признаками желудочно-кишечного кровотечения в хирургическое отделение, в день госпитализации при эзофагогастродуоденоскопии был выявлен гигантский, более 3,0 см, язвенный дефект с признаками нестабильного гемостаза, после эндоскопического исследования больных переводили в отделение. На 5-е сутки со дня госпитализации выполнялось повторное эндоскопическое исследование, однако в дне язвенного дефекта определялись мелкие тромбированные сосуды (черные точки), из-за риска рецидива кровотечения мультифокальная биопсия не проводилась, манипуляция ограничивалась забором 1-2 фрагментов, а после выписки рекомендовалось пройти гастроскопию с биопсией.

Случай № 1. В январе 2017 года госпитализация по неотложным показаниям с клиникой желудочно-кишечного кровотечения в хирургическое отделение, по данным первого эндоскопического осмо-

Таблица

Характеристика выявленных случаев злокачественных новообразований желудка
Table
Characteristics of the identified cases of malignant neoplasm in stomach

№	Архивный гистологический материал, заключение: Язва	Диагностирован рак желудка	Размер язвенного поражения желудка	Гистологический диагноз	Стадирование по TNM	Оперативное лечение
1	Январь 2017	Май 2020	4,0 см в диаметре	Низкодифференцированная аденокарцинома	T3NxMo	-----
2	Август 2017	Октябрь 2017	4,0-5,0 см	Умеренно дифференцированная аденокарцинома	TxNxM1	-----
3	Ноябрь 2017	Декабрь 2019	3,5-4,0 см	Низкодифференцированная аденокарцинома	TxNxM1	-----
4	Декабрь 2017	Март 2018	4,0 см в диаметре	Умеренно дифференцированная аденокарцинома	TxNxMo	-----
5	Январь 2018	Март 2018	2,5 см в диаметре	Высоккодифференцированная аденокарцинома	T1aNoMo	Субтотальная дистальная резекция + D 2
6	Март 2018	Апрель 2018	6,0-9,0 см	Низкодифференцированная аденокарцинома	TxNxM1	-----
7	Август 2018	Ноябрь 2019	5,0 см в диаметре	Умеренно дифференцированная аденокарцинома	T4aN1Mo (после операции)	Субтотальная дистальная резекция + D 2
8	Сентябрь 2018	Октябрь 2018	5,0-3,5 см	Низкодифференцированная аденокарцинома	T2-3N1Mo (после операции)	Гастрэктомия + D 2

тра в антральном отделе найдена язва размером 1,2 см Forrest 2C, через 5 дней выполнена повторная гастроскопия с биопсией. В описании эзофагогастродуоденоскопии указано, что язвенный дефект уменьшился до 0,9 см, а в дне язвы появился регенерирующий эпителий. При морфологическом исследовании получено заключение – хронический периульцерозный гастрит с фокусами low-grade дисплазии. В мае 2020 года (через 41 месяц) больная поступила по скорой помощи с диагнозом желудочно-кишечное кровотечение. В периоде госпитализации было выявлено злокачественное образование желудка, гистологическое заключение – Низкодифференцированная аденокарцинома. Ввиду тяжелой коморбидности специализированное лечение пациентке было противопоказано.

Случай № 3. В ноябре 2017 года амбулаторное обращение с астеническим синдромом, был направлен на эзофагогастродуоденоскопию, на которой выявили язву препилорического отдела с субкомпенсированным стенозом привратника, выполнили щипцовую биопсию, получены 3 фрагмента ткани из язвенного дефекта. Пациент был проконсультирован хирургом, ему рекомендовали хирургическое лечение, на которое он согласился. Однако в ходе подготовки к плановой госпитализации на фоне консервативной терапии стеноз привратника был купирован, и пациент отказался от операции несмотря на то, что при морфологическом исследовании обнаружили фокусы high-grade дисплазии. Вновь обратился к участковому терапевту в декабре 2019 года (через 26 месяцев) с жалобами на снижение массы и увеличение размера живота. При ультразвуковом

исследовании органов брюшной полости найдены метастазы в печени и асцит.

Случай № 5. В январе 2018 года госпитализация по экстренным показаниям с желудочно-кишечным кровотечением, выполнен эндоскопический гемостаз. Перед выпиской из стационара больной прошел в плановом порядке гастроскопию с биопсией для проведения гистологического исследования. В результате получено заключение: Хроническая язва с high-grade дисплазией и началом регенерации. Пациент выписан из стационара и направлен к онкологу.

Случай № 7. На фоне приема кардиомагнила в стандартной дозе больной начал испытывать боли в эпигастрии, был направлен участковым терапевтом на эзофагогастродуоденоскопию, при которой найден язвенный дефект овальной формы, размером до 1,0 см, большую часть дна язвы покрывал регенерирующий эпителий, а фибрин составлял примерно одну треть. Выполнена биопсия, гистологическое заключение – Хроническая язва, регенерация. Через 15 месяцев больной поступил по экстренным показаниям с желудочно-кишечным кровотечением, при эндоскопическом исследовании найдена язва 4,0 × 5,0 см, после стабилизации гемостаза выполнена повторная гастроскопия с биопсией, морфологическое исследование показало периульцерозный гастрит с очагами кишечной метаплазии и фокусами high-grade дисплазии. Пациент выписан из стационара и направлен к онкологу.

Наблюдения № 1, № 3, № 5, № 7 объединяет длительный язвенный анамнез, в каждом случае более 5 лет. В первые 12 месяцев после установле-

ния диагноза рака желудка умерли все пациенты, кроме случаев заболевания № 5 и № 7. Все образцы архивного гистологического материала вошли в исследование, имея заключение: Язва с дисплазией, при использовании разработанного нами метода по профилю экспрессии миРНК [7, 8] в 2-х случаях (№ 4, № 6), классификатор отнес поражения желудка в группу рак. Библиотека случаев метода построения математической модели, основанного на профилировании миРНК, уже превышает 340 случаев, при этом при выявлении рака чувствительность 97,14 % и специфичность 97,55 %, а для дисплазии чувствительность 95,35 %, специфичность 95,65 %, что подтверждает необходимость применения миРНК при каждом выявленном случае дисплазии. При этом в качестве альтернативы щипцовой биопсии можно использовать браш-биопсию. Она менее травматична [9], при исследовании материала с браш-препарата профиль миРНК оказался идентичным профилю миРНК, полученному с гистологического материала одного и того же больного.

ОБСУЖДЕНИЕ

Средний промежуток времени до выявления злокачественного характера язвенного поражения желудка в исследуемых случаях составил 11 месяцев. 7 из 8 язвенных поражений в описании эндоскопического осмотра охарактеризованы как гигантские, то есть больше 3,0 см, а размер язвы считается одним из главных параметров, который позволяет врачу-эндоскописту заподозрить злокачественное поражение [10]. Однако, несмотря на размер язвенного дефекта и наличие дисплазии в гистологическом заключении, больные не взяты под пристальное наблюдение хирурга и эндоскописта.

Также у 5 пациентов (62,5 %) биопсия ограничивалась 1-2 фрагментами, так как увеличение количества биоптатов могло привести к рецидиву кровотечения, а из-за инвазивного характера гастроскопии больные неохотно идут в плановом порядке на повторные эндоскопические исследования. Все это затрудняет интерпретацию данных исследования и не позволяет поставить диагноз рак. Очевидно, что не существует метода диагностики, которым можно на 100 % подтвердить диагноз рак. В последние 10 лет все чаще появляются публикации, в которых рекомендуется для повышения точности и дифференциальной диагностики использовать молекулярные маркеры на основе ДНК и РНК [6, 10]. В нашем исследовании, несмотря на то, что не была проведена мультифокальная биопсия, два пациента с инфильтративно-язвенным раком по образцам, полученным при первой эзофагогастродуоденоскопии, все-таки были классифицированы с помощью предложенного набора миРНК как рак. Это обнадеживает, но требуются дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ:

1. При выявлении на эзофагогастродуоденоскопии гигантской язвы с признаками неустойчивого гемостаза целесообразно заменить мультифокальную щипцовую биопсию на браш-биопсию, профиль экспрессии миРНК, полученный с браш-препарата и гистологического материала у одного и того же больного, идентичен.

2. При выявлении профиля миРНК, соответствующего раку желудка, необходимо вести пациента более агрессивно, после снятия угрозы рецидива кровотечения провести повторную эзофагогастродуоденоскопию с мультифокальной биопсией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol.* 2014; 49(1): 1-8. doi: 10.1007/s00535-013-0897-8.
3. Selinger CP, Cochrane R, Thanaraj S, Sainsbury A, Subramanian V, Everett S. Gastric ulcers: malignancy yield and risk stratification for follow-up endoscopy. *Endosc Int Open.* 2016; 4(6): E709-14. doi: 10.1055/s-0042-106959.
4. Muro EA, Celaya FB, Virseda JMMP, Aguilar EB, Legaz SO, Pérez FJJ. Analysis of the clinical benefits and cost-effectiveness of performing a systematic second-look gastroscopy in benign gastric ulcer. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32(1): 2-8. doi: 10.1016/j.gastrohep.2008.07.002.
5. Statua of cancer the population of Russia in 2019 /ed. Caprina AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. М.: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center. 2020. 239 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадова А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. 239 с.)
6. Link A, Schirmeister W, Langner C, Varbanova M, Bornschein J, Wex T, Malfertheiner P. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa. *Scientific Reports.* 2015; 5: 8270. doi: 10.1038/srep08270.
7. Titov SE, Anishchenko VV, Poloz TL, Veryaskina YuA, Arkhipova AA, Ustinov SN. Differential Diagnostics of Gastric Cancer and Precancerous Changes of the Gastric Mucosa Using Analysis of Expression of Six MicroRNAs. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2020; 65(2): 131-136. Russian (Титов С.Е., Анищенко В.В., Полоз Т.Л., Веряскина Ю.А., Архипова А.А., Устинов С.Н. Возможности дифференциальной диагностики рака желудка и предраковых изменений слизистой желудка с помощью анализа экспрессии шести микроРНК //Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 65, № 2. С. 131-136.) doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-2-131-136.

8. Anishchenko VV, Titov SE, Poloz TL, Veryaskina YuA, Arkhipova AA, Bubnov IV. Dynamic screening of precancerous esophagus using molecular genetic analysis. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(6): 38-45. Russian (Анищенко В.В., Титов С.Е., Полоз Т.Л., Веряскина Ю.А., Архипова А.А., Бубнов И.В. Динамический скрининг предракковых состояний пищевода с помощью молекулярно-генетического анализа //Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19, № 6. С. 38-45.) doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-38-45.
9. Arkhipova AA, Anishchenko VV. Characteristic of Stomach Ulcers, Complicated by Bleeding. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(1): 42-46. Russian (Архипова А.А., Анищенко В.В. Характеристика язв желудка, осложнённых кровотечением //Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т. 5, № 1. С. 42-46.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.1.5>.
10. Lord R, El-Feki M, Tomos L, Mohammed N, Subramanian V, Rembacken BJ. Giant gastric ulcers: Malignancy yield and predictors from a 10-year retrospective single centre cohort. *United European Gastroenterol J*. 2018; 6(7): 1000-1006. doi: 10.1177/2050640618770013.
11. Hu B, Hajj NE, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012; 3(3): 251-261. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Сведения об авторах:

АНИЩЕНКО Владимир Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; главный специалист по хирургии, Клинический госпиталь «АВИЦЕННА» Группы компаний «Мать и дитя», г. Новосибирск, Россия. E-mail: AVV1110@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1178-5205

АРХИПОВА Анна Александровна, канд. мед. наук, врач-эндоскопист, отделение хирургического дневного стационара, ГАУЗ НСО «ГКП № 1», г. Новосибирск, Россия. E-mail: ierusalimova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5653-2960

ТИТОВ Сергей Евгеньевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории ПЦР, АО «Вектор-Бест»; ст. науч. сотрудник лаборатории молекулярной генетики, ФГБН ИМКБ СО РАН; инженер лаборатории структурной, функциональной и сравнительной геномики, НГУ, г. Новосибирск, Россия.
ORCID: 0000-0001-9401-5737

ПОЛОЗ Татьяна Львовна, доктор мед. наук, зав. цитологической лабораторией, ЧУЗ «КБ» РЖД-Медицина, г. Новосибирск, Россия.
ORCID: 0000-0003-4006-7560

КРАСНОВ Олег Аркадьевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-5214-7771

Information about authors:

ANISHCHENKO Vladimir Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of surgery, faculty of advanced training for physicians, Novosibirsk State Medical University; chief specialist in surgery, Clinical Hospital "AVICENNA" of the Group of Companies "Mother and Child", Novosibirsk, Russia. E-mail: AVV1110@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1178-5205

ARKHIPOVA Anna Aleksandrovna, candidate of medical sciences, endoscopist, department of surgical day hospital, City Clinical Polyclinic N 1, Novosibirsk, Russia. E-mail: ierusalimova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5653-2960

TITOV Sergey Evgenievich, candidate of biological sciences, senior researcher, PCR laboratory, Vector-Best JSC; senior researcher, laboratory of molecular genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS; engineer, structural, functional and comparative genomics laboratory, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia.
ORCID: 0000-0001-9401-5737

POLOZ Tatyana Lvovna, doctor of medical sciences, head of the cytology laboratory, ChUZ "Clinical Hospital" Russian Railways Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4006-7560

KRASNOV Oleg Arkadevich, doctor of medical sciences, professor, department of faculty surgery and urology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-5214-7771

Корреспонденцию адресовать: АРХИПОВА Анна Александровна, 630005, г. Новосибирск, ул. Лермонтова, д. 40.

Тел: 8 (383) 201-48-88. E-mail: ierusalimova@gmail.com