

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ИММУНОДЕПРЕССАНТА МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ

Курбат М. Н. (vwmisha@mail.ru), Кравчук Р. И. (rimma.kravchuk@yandex.by),
Островская О. Б. (astrowskaja@gmail.com)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Широким спектром гепатотоксических эффектов характеризуются лекарственные средства с иммуносупрессивным действием.

Цель исследования: изучить влияние лекарственного средства ММФ на структуру ткани печени крыс, оценив возможности его применения при моделировании иммунодефицитных состояний с минимальным гепатотоксическим побочным эффектом.

Материал и методы. Оценивали морфологию ткани печени белых беспородных крыс-самцов, которым вводился ММФ в суточной дозе 40 мг/кг на протяжении 7, 14 суток и 7 суток с последующей недельной отменой препарата.

Результаты. При всех сроках и способах экспериментального воздействия ММФ не выявлено некротических и склеротических процессов в печеночных дольках; регистрируемые изменения ограничивались слабо выраженной внутридольковой мелкоочаговой лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией и жировой дистрофией отдельных гепатоцитов.

Выводы. Внутривенное введение препарата ММФ на протяжении 7 и 14 суток может применяться для экспериментального моделирования иммунодефицитных состояний, не сопровождаемых развитием морфологических признаков лекарственного поражения печени.

Ключевые слова: иммунодефицит, моделирование, печень.

Введение

Печень является мишенью для проявления токсичности ряда лекарственных средств (ЛС), поскольку именно в этом органе происходит комплексный метаболизм ксенобиотиков [1]. Биотрансформация ЛС заключается в процессах конъюгации метаболитов, при этом конечные продукты экскретируются с желчью или мочой.

Гепатотоксичность нередко проявляется в виде довольно опасного побочного эффекта лекарственной терапии. Для врача лекарственные поражения печени (ЛПП) являются сложной клинической проблемой в связи с широким спектром клинических форм и отсутствием разработанных четких принципов терапии, кроме отмены лекарственных средств [2]. При ЛПП в патологический процесс обычно вовлекаются гепатоциты, холангиоциты, стеллатные (клетки Ито) и эндотелиальные клетки, что обуславливает большое разнообразие клинико-морфологических вариантов поражения печени [3, 4].

Токсические (лекарственные) поражения печени включают следующие патоморфологические процессы: некроз в III и I зонах печеночного ацинуса, жировая дистрофия, фиброз [5, 6]. Некроз гепатоцитов III зоны печеночного ацинуса может возникать при воздействии изониазида, парацетамола, четыреххлористого углерода, толуола, трихлористого этилена и т. д., причиной чего является чрезмерная высокая концентрация ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты и другие ксенобиотики, при этом давление кислорода в крови синусоида минимальное [7]. Выраженность некроза зоны III может усиливаться при повышенной дозе принятого лекарства. В этих условиях в гепатоцитах III

зоны печеночного ацинуса выявляется гидропическая дистрофия в виде прозрачной цитоплазмы с пикнотическим ядром, может наблюдаться воспалительный процесс, незначительная инфильтрация портальных трактов полиморфноядерными лейкоцитами.

При приеме больших доз препаратов, содержащих железо, а также фосфорорганических соединений возникает некроз гепатоцитов I зоны печеночного ацинуса. При микроскопии в печеночных клетках наблюдаются некрозы в III зоне печеночного ацинуса, а также может выявляться выраженный перипортальный фиброз [8].

Широкий спектр гепатотоксических эффектов имеют лекарственные средства, обладающие иммуносупрессивным эффектом [9]. Одним из новых мощных иммуносупрессивных препаратов цитостатического механизма действия является морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты – микофенолата мофетил (ММФ). Этот препарат нарушает синтез гуанозинового нуклеотидов, ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу, угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и продукцию антител. ММФ оказывает цитостатическое действие, более выраженное на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов в значительной степени зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма [10].

Цель исследования: изучить влияние лекарственного средства ММФ на структуру ткани печени крыс, оценив возможности его применения при моделировании иммунодефицитных состояний с минимальным гепатотоксическим побочным эффектом.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 24-х белых беспородных крысах-самцах средней массой 200-240 г, содержащихся на стандартном рационе вивария без ограничения доступа к воде. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Крысы были взяты в эксперимент методом случайной выборки и разделены на 4 группы: контроль и три опытные группы, по шесть особей в каждой. Животным опытных групп внутривенно (через зонд) вводили суспензию препарата ММФ в дозе 40 мг/кг/сутки: группа «ММФ-7» – ММФ на протяжении 7 суток, группа «ММФ-7+7» – ММФ 7 суток и 7 суток содержания после отмены препарата, группа «ММФ-14» – ММФ на протяжении 14 суток. Контрольные животные (группа «Контроль») получали внутривенно эквивалентное количество 0,9% раствора натрия хлорида. За 12 ч до забоя животных лишали пищи с сохранением воды в качестве источника питья.

По окончании эксперимента животных умерщвляли путем одномоментной декапитации гильотинным способом с отбором образцов печени для гистологических исследований. Одну часть экспериментального материала фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин по общепринятой методике. Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для оценки общего микроскопического состояния ткани печени. Другую часть экспериментального материала фиксировали в осмиевом фиксаторе (2% OsO₄) и заливали в аралдитовую эпоксидную смолу [11, 12]. Полутонкие срезы толщиной 350 нм окрашивали метиленовым синим и использовали для оценки содержания липидных включений. Для определения митотической активности печени рассчитывали долю делящихся гепатоцитов в расчете на 1000 из общего числа подсчитанных гепатоцитов и выражали в промилле (‰).

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета Statistica 10.0 (Серийный номер AXAR207F394425FA-Q). Нормальность выборки проверяли критериями Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса и Шапиро-Уилка. Вследствие отклонения распределения показателя от нормального достоверность различий для независимых выборок проверяли с помощью U-критерия Манна-Уитни [13]. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 перцентилями).

Результаты и обсуждение

При описании препаратов за морфофункциональную единицу печени принимали классическую дольку. Гистоархитектоника печеночной ткани контрольных животных соответствовала структуре печени интактных крыс [14].

Гепатоциты образовывали анастомозирующие ряды балок, контактирующие с разветвленным лабиринтом синусоидных капилля-

ров. Наблюдалась структурная гетерогенность гепатоцитов. Эта разнородность проявлялась в интенсивности окраски, размерах ядер и количестве ядрышек. Гепатоциты центральнобульварной зоны были окрашены светлее, чем гепатоциты перипортальной области; в перипортальной зоне чаще встречались двуядерные гепатоциты и гепатоциты, содержащие по 2-3 ядрышка.

Вокруг междольковых триад наблюдалась слабо выраженная инфильтрация лимфоцитарно-макрофагальными клеточными элементами (рис. 1). Местами в разных участках дольки регистрировались единичные мелкие внутридольковые инфильтраты, состоящие из 3-5 лимфоцитарно-макрофагальных элементов.

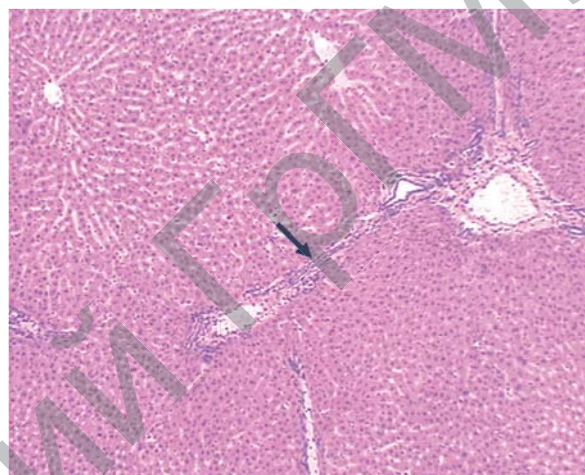


Рисунок 1. – Контроль. Слабо выраженная инфильтрация портального тракта лимфоцитарно-макрофагальными клеточными элементами (обозначено стрелкой).

Увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

В цитоплазме некоторых гепатоцитов отмечалась слабовыраженная микровakuолизация, которая предположительно обусловлена липидными включениями. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, липидные включения явно не дифференцируются, в то время как на полутонких срезах, окрашенных метиленовым синим, отчетливо выявлялись диффузно локализованные немногочисленные мелкокапельные липидные включения. Индекс митотической активности (рис. 2) в данной группе животных составил 0,45‰ [0,27; 0,90], что согласуется с общепринятыми литературными данными, согласно которым в печени интактных крыс митотическая активность, по данным разных авторов, колеблется от 0,05 до 1‰ [15, 16].

В группе «ММФ-7» у всех животных балочная структура печеночных долек сохранена, некрозы не выявлялись. У двух особей имела место слабовыраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация (ЛГИ) вокруг одной-двух междольковых триад, фиброзные изменения при этом не регистрировались. У 50% крыс отмечалась умеренная внутридольковая мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация (рис. 3).

Визуально синусоидные капилляры в основном были не расширены, лишь у двух особей

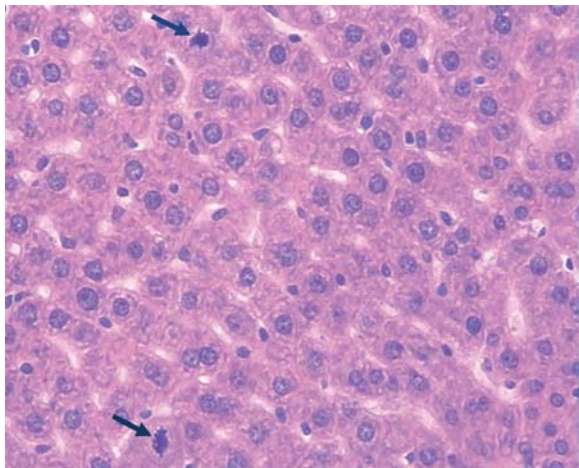


Рисунок 2. – Контроль. В поле зрения два митотически делящихся гепатоцита (обозначены стрелкой).
Увеличение $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

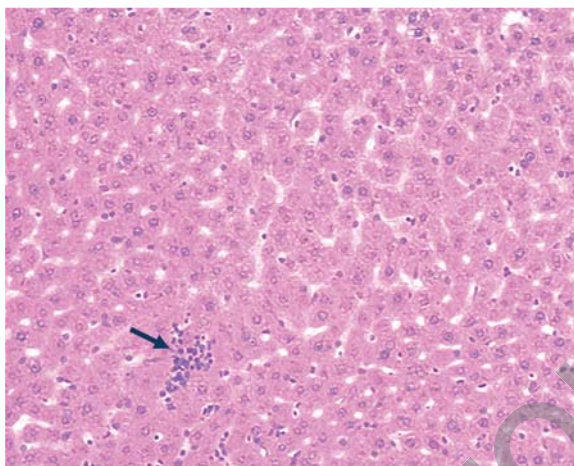


Рисунок 3. – Группа ММФ-7. Мелкий очаг внутридольковой воспалительной реакции (обозначено стрелкой).
Увеличение $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

наблюдалось умеренное их расширение в центроlobулярной зоне. В цитоплазме большинства гепатоцитов выявлялись диффузно локализованные немногочисленные мелкие липидные включения. У животных данной экспериментальной группы индекс митотической активности составлял 0,32% [0,18; 0,60] (рис. 4).

У животных группы «ММФ-7+7» через 7 суток после отмены препарата, вводившегося на протяжении недели, балочная структура печеночных долек была сохранена, некрозы отсутствовали. У большинства животных (у 4 из 6) выявлялась ЛГИ портальных трактов, несколько более выраженная, чем у животных других экспериментальных групп (рис. 5). У всех животных наблюдалась в разной степени выраженная внутридольковая лимфоцитарная инфильтрация в виде мелких и средних очагов, которые обнаруживались чаще, чем в других экспериментальных группах (рис. 6). Последнее, предположительно, может быть связано с восстановлением активности иммунной системы. У трех особей имела место диссеминированная внутридольковая инфильтрация. На полутонких срезах, окрашенных метиленовым синим, отчетливо

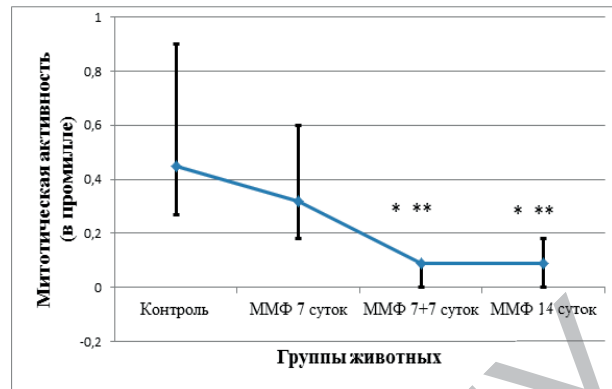


Рисунок 4. – Митотическая активность гепатоцитов

(Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 процентиллями))

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ при сравнении с группой «ММФ-7»; *** – $p < 0,05$ при сравнении с группой «ММФ 7+7»

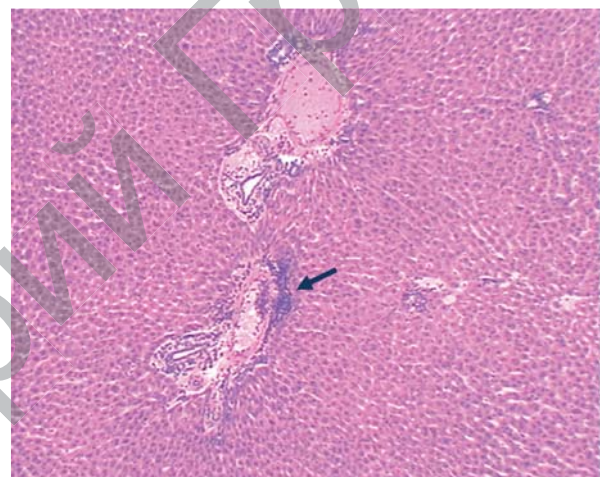


Рисунок 5. – Группа ММФ-7+7. Умеренная ЛГИ портального тракта (обозначено стрелкой). Увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

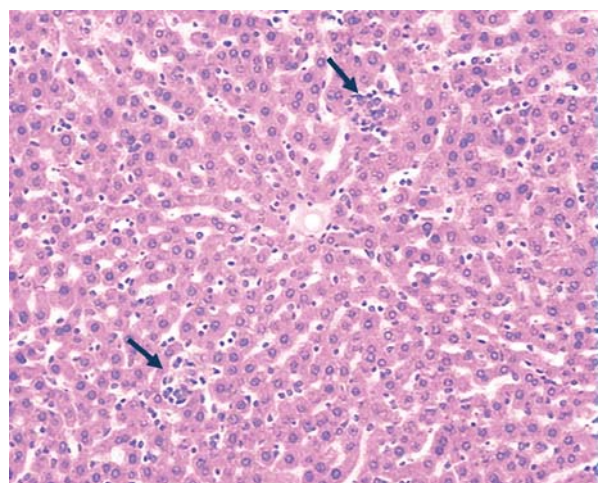


Рисунок 6. – Группа ММФ-7+7. Мелкоочаговая и диссеминированная внутридольковая лимфомакрофагальная инфильтрация (обозначено стрелками). Увеличение $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

выявлялись диффузно локализованные немногочисленные мелкие липидные включения, местами наблюдалось их скопление в отдельных гепатоцитах. Наблюдалось умеренное расширение синусоидных капилляров, в которых отмечался сладж эритроцитов. У животных данной экспериментальной группы резко снижен индекс митотической активности (0,09‰ [0,00; 0,090]).

В группе «ММФ-14», так же как и в группе «ММФ-7», у всех животных балочная структура печеночных долек была сохранена и отсутствовали некрозы. У большинства не отмечалась ЛГИ вокруг междольковых триад (рис. 7). В то же время практически у всех животных наблюдалась в разной степени выраженная внутридольковая инфильтрация в виде мелких и средних очагов, преимущественно лимфоцитарных элементов. Синусоидные капилляры в основном были не расширены, лишь у двоих особей имело место некоторое расширение их просвета с наличием сладжированных эритроцитов. На полутонких срезах, окрашенных метиленовым синим, отчетливо выявлялись диффузно локализованные немногочисленные мелкие липидные включения, местами наблюдалось их скопление в отдельных гепатоцитах. У животных данной экспериментальной группы резко снижен индекс митотической активности по сравнению с группами «Контроль» и «ММФ-7» (см. рис. 4).

Выводы

1. При всех исследованных сроках и способах экспериментального воздействия ММФ не выявляются некротические и склеротические процессы в печеночных дольках; регистрируемые изменения ограничиваются в разной степени выраженной внутридольковой лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией и жировой дистрофией отдельных гепатоцитов.

2. Введение ММФ в дозе 40 мг/кг/сутки на протяжении 7 дней приводит к минимальным морфологическим изменениям в печени; через 7 суток после отмены препарата несколько усиливается выраженность лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации.

Литература.

1. Трухан, Д. И. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения / Д. И. Трухан, А. Л. Мазуров // Медицинский совет. – 2016. – № 5. – С. 70-73.
2. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение / А. В. Ковтун [и др.] // Лечащий врач. Гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 2-7.
3. The chemical, genetic and immunological basis of idiosyncratic drug-induced liver injury / A. Taylor [et al.] // Hum. Exp. Toxicol. – 2015. – Vol. 34, № 12. – P. 1310-1317.
4. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито / В. М. Цыркунов [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4(56). – С. 90-99.
5. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. А. В. Калинина, А. Ф. Логинова, А. И. Хазанова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. – 848 с.
6. Comparison of two clinical scale in the casualty assessment of drug induced liver disease / M. Garcia-Cortes [et al.] // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. 253.
7. Калачнюк, Т. Н. Этиология лекарственных поражений печени и оценка терапии / Т. Н. Калачнюк // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 1. Приложение 27. – С. 88.
8. Kaplowitz, N. Drug induced hepatitis / N. Kaplowitz // Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune / eds. M. Diehl [et al.]. – Dordrecht: Springer, 2007. – P. 32-42.
9. Björnsson, E. S. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents / E. S. Björnsson // Int. J.



Рисунок 7. – Группа ММФ-14. Отсутствие ЛГИ портального тракта. Увеличение ×40. Окраска гематоксилином и эозином

3. Увеличение длительности введения ММФ до 14 суток вызывает возрастание доли животных, у которых выявляется слабовыраженная внутридольковая лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация по сравнению с семисуточным воздействием препарата.

4. ММФ обладает цитостатическим эффектом в отношении гепатоцитов. При недельном введении ММФ отмечается лишь тенденция к снижению митотической активности, падение которой резко выражено при двухнедельном введении препарата. Отмена препарата на протяжении 7 суток после недельного введения не приводит к восстановлению нормальной митотической активности.

Заключение

Внутрижелудочное введение препарата ММФ на протяжении 7 и 14 суток может применяться для экспериментального моделирования иммунодефицитных состояний, не сопровождаемых развитием морфологических признаков лекарственного поражения печени, имеющего место при использовании других иммунодепрессантных препаратов.

- Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 1-7.
- Olejarcz, W. Mycophenolate mofetil – a new atheropreventive drug? / W. Olejarcz, D. Bryk, D. Zapolska-Downar // *Acta Pol. Pharm.* – 2014. – Vol. 71, № 3. – P. 353-361.
 - Millonig, G. A. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation / G. A. Millonig // *J. Appl. Physics.* – 1961. – Vol. 32. – P. 1637-1643.
 - Glauert, A. M. Araldite as embedding medium for electron microscopy / A. M. Glauert, R. H. Glauert // *J. Biophys. Biochem. Cytol.* – 1958. – Vol. 4. – P. 409-414.
 - Боровиков, В. П. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере* / В. П. Боровиков. – Санкт-Петербург : Питер, 2003. – 688 с.
 - Лебедева, Е. И. Морфофункциональная характеристика печени белых крыс в норме / Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец, В. С. Прудников // *Ученые записки УО «Витебская Орден «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»*. – 2015. – Т. 51, вып. 1, ч. 1. – С. 80-83.
 - Доброхотов, В. Н. О значении закономерностей суточной периодичности клеточного размножения / В. Н. Доброхотов // *Вестник АМН СССР*. – 1963. – Т. 37. – С. 50-62.
 - Mac Donald, R. A. Growth and regeneration of the liver / R. A. Mac Donald, A. E. Rogers, G. S. Pechet // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1963. – Vol. 111. – P. 70-86.
- ### References
- Trukhan DI, Mazurov AL. Lekarstvennye porazhenija pecheni: aktualnye voprosy diagnostiki i lechenija [Drug-induced liver disease: relevant issues of diagnosis and treatment]. *Medicinskij sovet* [Medical Council]. 2016;5:70-3. (Russian).
 - Kovtun AV, Jakovenko AV, Ivanov AN, Obuhovskij BI, Solujanova IP, Krasnolobova LP, Jakovenko JeP. Lekarstvenno-inducirovannye porazhenija pecheni. Diagnostika i lechenie [Drug-induced liver disease. Diagnosis and treatment] *Lechashhij vrach. Gastrojenterologija* [Therapist. Gastroenterology]. 2011;2:2-7. (Russian).
 - Taylor A, Faulkner L, Naisbitt DJ, Park BK. The chemical, genetic and immunological basis of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hum. Exp. Toxicol.* 2015;34(12):1310-1317. doi: 10.1177/0960327115606529.
 - Tsykunov VM, Andreev VP, Kravchuk RI, Kandratovich IA. Klinicheskaja citologija pecheni: zvezdchatye kletki Ito [Clinical cytology of the liver: Ito stellate cells (Hepatic stellate cells)]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2016;4:90-99. (Russian).
 - Kalinin AV, Loginov AF, Hazanov AI. Gastrojenterologija i gepatologija: diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlja vrachej [Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-Inforn; 2013. 848 p. (Russian).
 - García-Cortés M, Pachkoria K, Lucena MI, Andrade R, Camargo R, Alcantara R, Hidalgo R. Comparison of two clinical scale in the casualty assessment of drug induced liver disease. *J. Hepatol.* 2006;44(2):253.
 - Kalachnjuk TN. Jetiologija lekarstvennyh porazhenij pecheni i ocenka terapii [Etiology of drug-induced liver injury and evaluation of therapy]. *Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. koloproktol.* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2006;16(1, suppl. 27):88. (Russian).
 - Kaplowitz N. Drug-induced hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune. Dordrecht: Springer; 2007. p. 32-42.
 - Björnsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(2):1-7. doi: 10.3390/ijms17020224.
 - Olejarcz W, Bryk D, Zapolska-Downar D. Mycophenolate mofetil – a new atheropreventive drug? *Acta Pol. Pharm.* 2014;71(3):353-61.
 - Milloni G. A. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation. *J. Appl. Physics.* 1961;32:1637-1643.
 - Glauert AM, Glauert RH. Araldite as embedding medium for electron microscopy. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1958;25;4(2):191-194.
 - Borovikov VP. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере* [Statistica. The art of analyzing data on a computer]. Sankt-Peterburg: Piter, 2003. 688 p. (Russian).
 - Lebedeva EI, Mjadelec OD, Prudnikov VS. Morfofunkcionalnaja harakteristika pecheni belyh krysov v norme [Morphofunctional characteristic of liver of white rats in norm]. *Uchenye zapiski uchrezhdenija obrazovanija «Vitebskaja Ordena «Znak pocheta» gosudarstvennaja akademija veterinarnoj mediciny»* [Scientific memories of educational institution «Vitebsk state academy of veterinary medicine» by Orden «Sign of the honor»]. 2015;51(1, Suppl. 1):80-83. (Russian).
 - Dobrohotov VN. O znachenii zakonomernostej sutochnoj periodichnosti kletocnogo razmnozhenija [On the significance of the regularities of the daily periodicity of cellular reproduction]. *Vestnik AMN SSSR* [Annals academy of medical sciences of the USSR]. 1963;37:50-62. (Russian).
 - Mac Donald RA, Rogers AE, Pechet GS. Growth and regeneration of the liver. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1963;111:70-86. doi: 10.1111/j.1749-6632.1963.tb36949.x

EXPERIMENTAL MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF TOXIC LIVER DAMAGE IN ADMINISTRATION OF IMMUNODEPRESSANT MICOPHENOLATE MOFETYL

Kurbat M. N., Kravchuk R. I., Astrowskaja A. B.

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Background. Drugs that have an immunosuppressive effect possess a wide spectrum of hepatotoxic effects.

Aim of the study. To study the effect of the drug mycophenolate mofetyl (MMF) on the structure of liver tissue in rats.

Material and methods. The morphology of the liver tissue of white, outbred male rats was evaluated. MMF was administered at a daily dose of 40 mg/kg b.w. for 7, 14 days and 7 days followed by weekly drug cancellation.

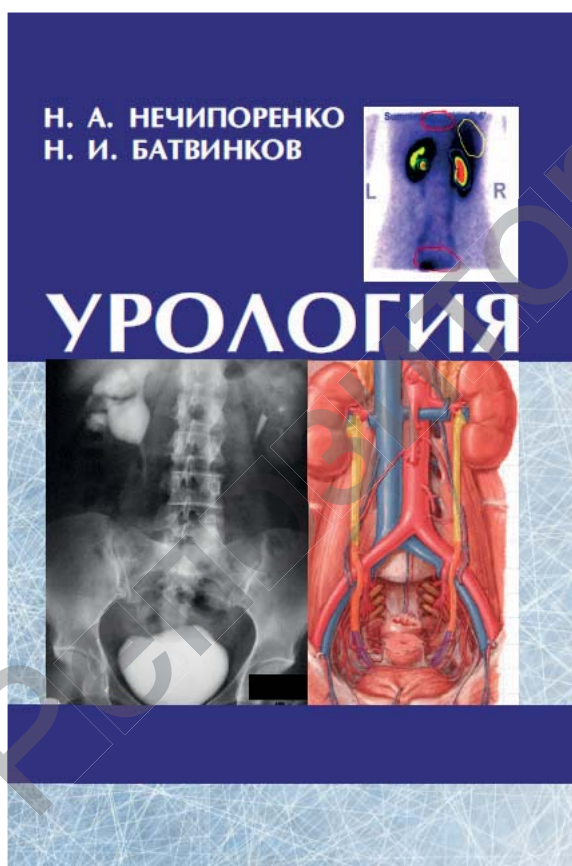
Results. No necrotic and fibrotic processes in the liver were detected in all terms and methods of experimental MMF exposure; the changes were limited to a weakly expressed intra-lobular small-focal lymphocytic-macrophage infiltration and fatty dystrophy of individual hepatocytes.

Conclusion. Intragastric administration of MMF for 7 and 14 days can be performed for experimental modeling of immunodeficient conditions, not accompanied with the development of morphological signs of drug damage to the liver.

Keywords: immunodeficiency, modeling, liver.

Поступила: 15.06.2017

Отрецензирована: 30.06.2017



Нечипоренко, Николай Александрович.

Урология : пособие для студентов-субординаторов-хирургов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 "Лечебное дело" : рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию / Н. А. Нечипоренко, Н. И. Батвинков ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", 2-я кафедра хирургических болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 166 с. : рис., табл. – ISBN 978-985-558-834-5.

В пособии представлены разработки по обследованию и лечению урологических пациентов, с которыми могут встретиться в практической работе врачи-хирурги. Приведены современные принципы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения урологических заболеваний.

Настоящее пособие предназначено субординаторам-хирургам для самостоятельной подготовки к практическим занятиям по урологии.

Пособие составлено в соответствии с учебной программой субординатуры по хирургии, акушерству и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии для учреждений высшего образования по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело», утвержденной МЗ РБ 31 мая 2013 г. Рег. № БД – 030/суб.