

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

Курбат М. Н. ([vwmisha@mail.ru](mailto:vwmisha@mail.ru)), Кравчук Р. И. ([rimma.kravchuk@yandex.by](mailto:rimma.kravchuk@yandex.by)),  
Островская О. Б. ([astrowskaja@gmail.com](mailto: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 внутривольковой мелкоочаговой лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией и жировой дистрофией отдельных гепатоцитов.

*Выводы.* Внутривольковое 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% OsO<sub>4</sub>) 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 выборок 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 перцентиллями).

### 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, контактирующих с разветвленным лабиринтом синусоидных капилля-

ров. Наблюдалась структурная гетерогенность гепатоцитов. Эта разнородность проявлялась в интенсивности окраски, размерах ядер и количестве ядрышек. Гепатоциты центральнобулярной 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.

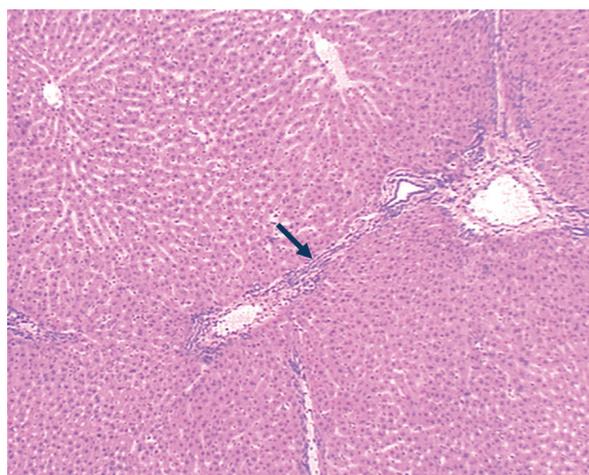


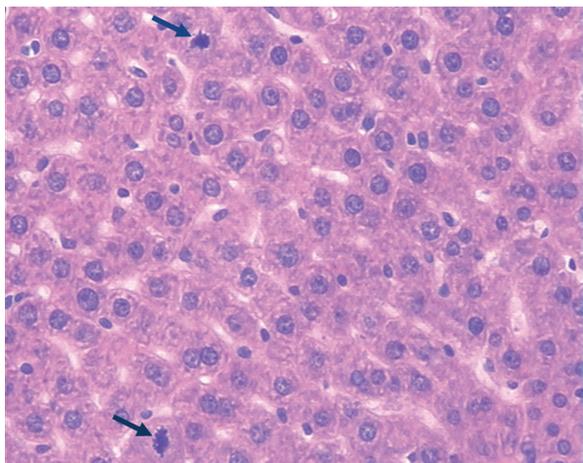
Рисунок 1. – Контроль. Слабо выраженная инфильтрация портального тракта лимфоцитарно-макрофагальными клеточными элементами (обозначено стрелкой).

Увеличение  $\times 40$ . Окраска гематоксилином и эозином

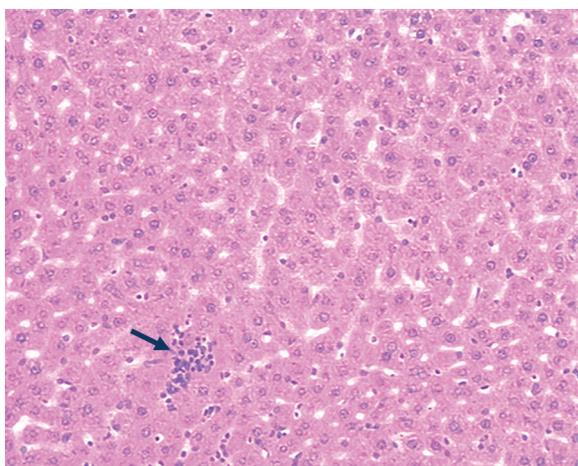
В цитоплазме некоторых гепатоцитов отмечалась слабовыраженная микровакуолизация, которая предположительно обусловлена липидными включениями. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, липидные включения явно не дифференцируются, в то время как на полутонких срезах, окрашенных метиленовым синим, 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



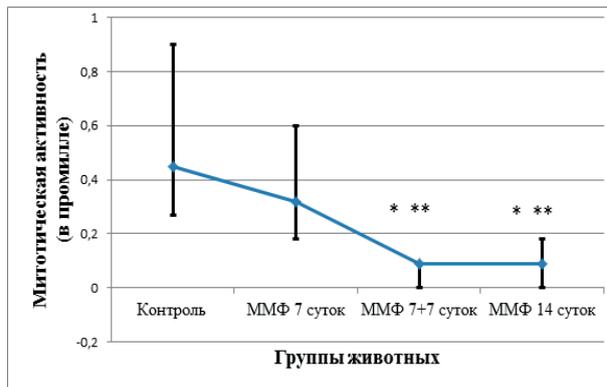
**Рисунок 2. – Контроль. В поле зрения два митотически делящихся гепатоцита (обозначены стрелкой).**  
Увеличение  $\times 200$ . Окраска гематоксилином и эозином



**Рисунок 3. – Группа ММФ-7. Мелкий очаг внутريدольковой 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).

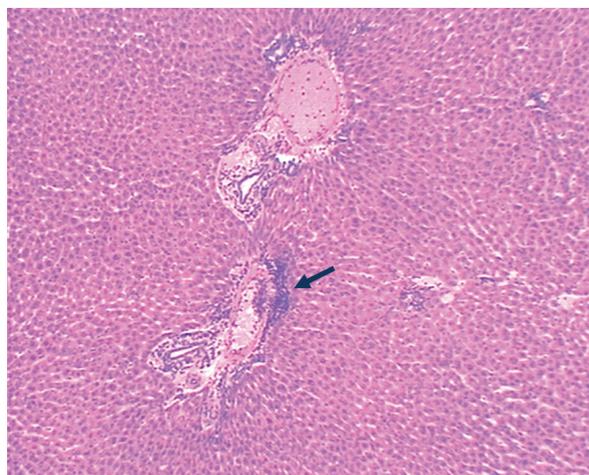
У животных группы «ММФ-7+7» через 7 суток после отмены препарата, вводившегося на протяжении недели, балочная структура печеночных долек была сохранена, некрозы отсутствовали. У большинства животных (у 4 из 6) выявлялась ЛГИ портальных трактов, несколько более выраженная, чем у животных других экспериментальных групп (рис. 5). У всех животных наблюдалась в разной степени выраженная внутريدольковая 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 внутريدольковая инфильтрация. На полутонких срезах, окрашенных метиленовым синим, отчетливо



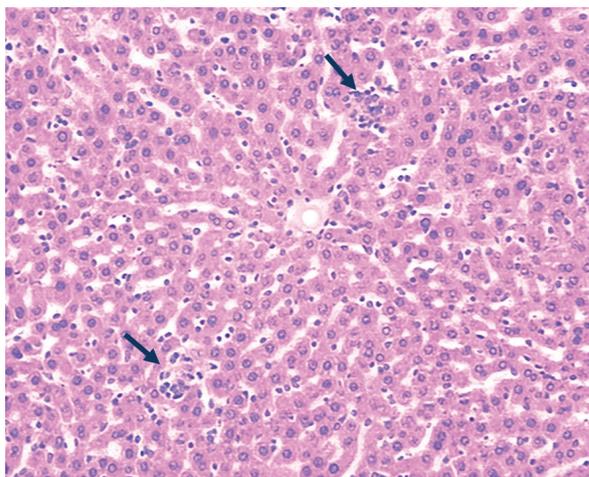
**Рисунок 4. – Митотическая активность гепатоцитов**

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

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 внутريدольковая 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 сдвиг 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 слезжированных 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. Tailor [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.

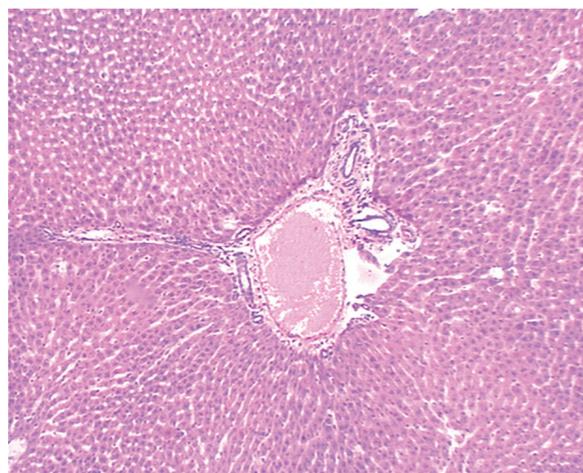


Рисунок 7. – Группа ММФ-14. Отсутствие ЛГИ портального тракта. Увеличение  $\times 40$ .  
Окраска гематоксилином и эозином

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.
- Olejarz, W. Mycophenolate mofetil – a new atheropreventive drug? / W. Olejarz, 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.
  - Kalinin AV, Loginov AF, Hazanov AI. Gastroenterologija i gepatologija: diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlja vrachej [Gastroenterology and hepatology: diagnosis and treatment: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-Inform; 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. In: Diehl M, Hayashi N, editors. *Chronic 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.
  - Olejarz 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 krysv norme [Morphofunctional characteristic of liver of white rats in norm]. *Uchenye zapiski uchrezhdenija obrazovaniya «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

### 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).

## 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.

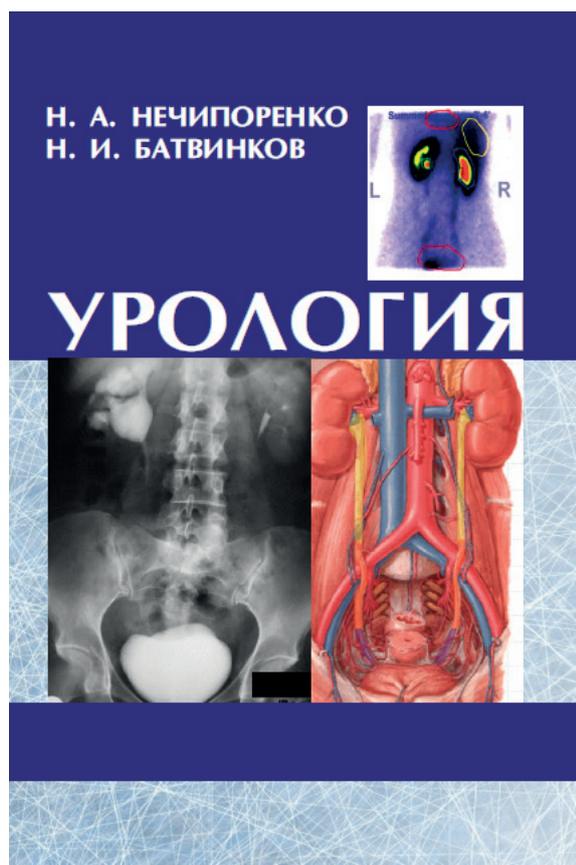
*Results.* No necrotic and fibrotic processes in the liver were detected in all terms and methods of experimental MMF exposure; the changes were limited to a weakly expressed intra-lobular small-focal lymphocytic-macrophage infiltration and fatty dystrophy of individual hepatocytes.

*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-ординаторов-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.