

Роль некоторых вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря

The role of certain viruses in the cancerogenesis of the bladder cancer

O.B. Loran, L.A. Sinyakova, L.V. Gundorova, V.A. Kosov, I.V. Kosova, D.N. Kolbasov, I.A. Dolnov, I.V. Kononkov, Y.V. Kandinova

We have investigated and treated 54 patients (44 men and 10 women) with the mean age of 64.6±9.93 years (range 38-90) from the emergency admissions due to macrohematuria. All patients were investigated in the standard manner with additional blood analysis (IFA) regarding IgG and IgM of Herpes simplex viruses (HSV) types 1 and 2, cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV). Urine and tumor PCR were also done to detect these viruses. Urethral swab was tested for human papillomavirus (HPV) of high carcinogenic risk. T1NxM0 bladder cancer was diagnosed in 61% of cases (n=33), T2NxM0 – in 12 patients (22.2%), and 8 patients were diagnosed with locally-advanced disease. In one case papilloma was detected. Multiple tumors were diagnosed in 28 patients. Pathologically high grade urothelial cancer was detected in 72.2% of cases (n=39), low malignancy potential tumors were detected in 14 patients. Recurrence was evident in 15 patients. Those patients, who experienced recurrence and had high-grade carcinoma or locally advanced disease, presented with the increased level of antibodies IgG to CMV compared to localized tumors with low malignancy potential carcinomas. Antibody titer correlated with the level of the antibodies to other viruses, with the presence of the CMV virus and other viruses in the tumor tissue and with the tumor stage and recurrence. Other viruses and their antibodies were uncorrelated to the tumor characteristics. High grade tumors contained DNA of the HPV viruses of high carcinogenic risk.

О.Б. Лоран¹, Л.А. Синякова¹, Л.В. Гундорова³, В.А. Косов⁴, И.В. Косова², Д.Н. Колбасов², И.А. Дольнов², И.В. Кононков², Ю.В. Кандинова³

¹Кафедра урологии и хирургической андрологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,

²Урологическое отделение ГБУЗ ГКБ №68 ДЗМ,

³Патологоанатомическое отделение ГБУЗ ГКБ №68 ДЗМ,

⁴Коми республиканский онкологический диспансер (КРОД)

В настоящее время обсуждается вопрос об этиологической роли инфекционных агентов, в частности, вирусов в генезе развития опухолей мочевого пузыря, их влиянии на частоту рецидивирования и развития инвазивных и метастатических его форм. В литературе есть указания на онкомодулирующий эффект цитомегаловируса (CMV) при глиобластомах, опухолях кишечника [1]. Этиологическая роль высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (HPV) при плоскоклеточном раке шейки матки и верхних дыхательных путей считается доказанной. Вместе с тем появились публикации, свидетельствующие о влиянии HPV на возникновение рака мочевого пузыря, инвазивность процесса и его метастатический характер [2-6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 54 больных (44 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст 64,6±9,93), поступивших в урологическое отделение ГКБ №68 и урологическое отделение КРОД в большинстве случаев в экстренном порядке в связи с макрогематурией. Всем пациентам выполнены сл. исследования: общий анализ крови, мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, мочевого

пузыря, анализ крови на IgG, IgM к герпесу (HSV) I и II типа, цитомегаловирусу (CMV), вирусу Эпштейна-Барр (EBV), ПЦР мочи к вышеуказанным вирусам, соскоб из уретры на выявление вируса папилломы человека высокого онкогенного риска, магнитно-резонансная томография (МРТ) по показаниям, рентгенография органов грудной клетки. В работе использовались общепринятые методы статистической обработки данных – все числовые показатели проверялись на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Лиллиефорса, определялись средние значения (M), стандартное отклонение (SD), ошибка средней (m), 95% доверительный интервал, частоты (%). В работе использовались M±m. Различия между количественными показателями осуществлялась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок или непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия между частотой признаков находились с помощью критерия Хи-квадрат, точного критерия Фишера для малых выборок, для случаев частоты равной 0% или 100% использовался t-критерий Стьюдента для частот с поправкой на концевые точки. Для определения связи между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ Пирсона (r) или Спирмена (R). Статистически значимыми принимались различия при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 53 больных был диагностирован рак мочевого пузыря, в одном случае выявлена папиллома мочевого пузыря. Стадия опухолевого процесса соответствовала T1NxM0 в 61% случаев (33 больных), T2NxM0 в 22,2% (12 больных), в 14,8% случаях имел место местно-распространенный процесс. Примерно в половине случаев (у 28 больных) выявлено множественное поражение мочевого пузыря, в остальных – единичные опухолевые образования. Трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью выполнена 45 больным (83,3%), одному больному (1,8%) произведена эвисцерация таза с выведением уретерокутанеостом и одностольной колостомы, 4-м больным (7,4%) – радикальная цистэктомия с формированием резервуара по Бриккеру, 4-м пациентам (7,4%) – открытая резекция мочевого пузыря. При патоморфологическом исследовании уротелиальный рак с высокой степенью злокачественности выявлен в 72,2% случаев (39 больных), в 25,9% (14 больных) – рак с низким потенциалом злокачественности, в одном случае (1,8%) – папиллома. Опухоль была рецидивная у 15 пациентов (27,8%).

Семейство герпесвирусов (*Herpesviridae*- греч. *herpes*- ползучий) объединяет пантропность к органам и тканям, пожизненную персистенность и способность вызывать многообразные манифестные формы заболевания. Оно насчитывает около 100 вирусов, 8 из которых вызывают заболевания у человека. Вирус простого герпеса относится к α- герпесвирусам и является вирусом I типа, генитальный герпес относится к α-герпес вирусам II типа, цитомегаловирус человека является вирусом β типа (β –герпесвирус), который длительное время может персистировать в организме человека [7].

По результатам нашего исследования антитела класса иммуноглобулинов M (IgM) к CMV не были выявлены ни у одного пациента.

Уровни антител класса IgG к CMV представлены на рисунке 1. Как видно из рисунка, у пациентов с высокодифференцированным, первично выявленным, не мышечно-инвазивным уротелиальным раком мочевого пузыря уровень IgG-антител был практически в два раза ниже, чем у больных с низкодифференцированным ($p=0,2$), рецидивным ($p=0,02$), местно-распространенным процессом ($p=0,0014$). Различий между уровнем анти-CMV IgG у пациентов с единичными или множественными опухолями мочевого пузыря не выявлено. Отмечается высокая корреляция между уровнем anti-CMV IgG и стадией процесса, рецидивным характером опухоли и уровнем антител к ран-

ним антигенам EBV. Что касается выявления антител к HSV I и II типа, то белки острой фазы были выявлены только у одного пациента. Значимых изменений между уровнем IgG к HSV I и II типов и стадией процесса, степенью анаплазии и рецидивным характером опухоли выявлено не было (рис. 2). Высокий уровень антител IgG (более 30 инд. поз.) был выявлен у 5 больных с первичной уротелиальной опухолью, при этом у 4-х больных опухоль была высокой степени злокачественности, в трех случаях имело место множественное поражение мочевого пузыря. H. Abol-Enein в своей работе указывает на вторичное инфицирование опухолевых клеток HSV, так как этот процесс происходит легче, ■

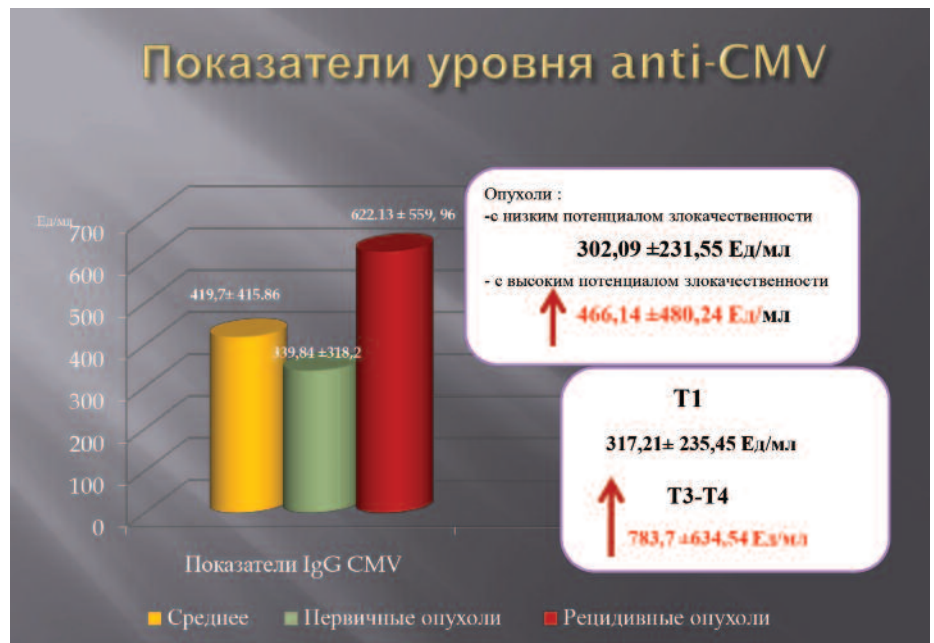


Рис. 1. Уровни анти-CMV IgG-антител у больных раком мочевого пузыря

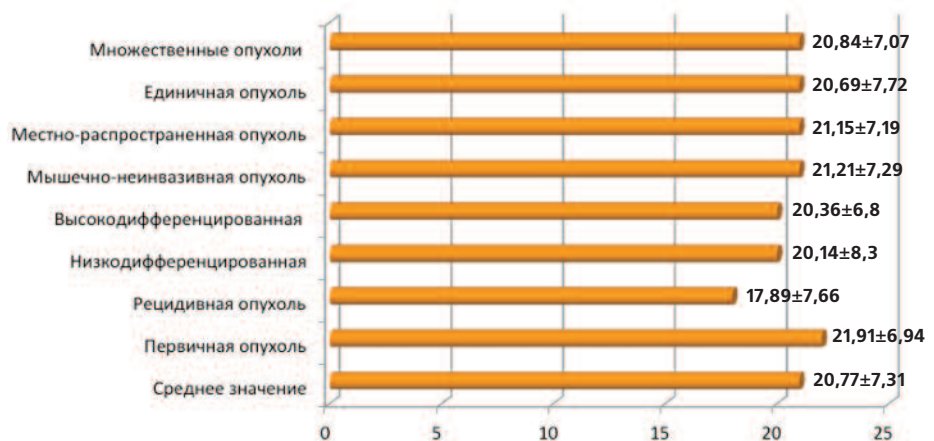


Рис. 2. Уровни антител IgG к HSV I и II типа в зависимости от степени анаплазии, стадии процесса и рецидивного характера опухоли

чем контаминация вирусом нормального уротелия [8].

В нашем исследовании мы обнаружили ДНК EBV в опухоли у 9 больных, в двух случаях имело место инфицирование опухоли CMV, у двух больных выявлен HPV высокого онкогенного риска (16, 45, 52, 59 типы), у одного пациента имело место сочетанная инфекция – EBV и HPV (рис. 3). Следует сразу оговориться, что в большинстве случаев больным выполнялась ТУР стенки мочевого пузыря. При небольших размерах опухоли возможна недостаточная для определения концентрация ДНК вируса в материале, вследствие чего даже при наличии высоких уровней антител ДНК вируса в опухоли не выделялось.

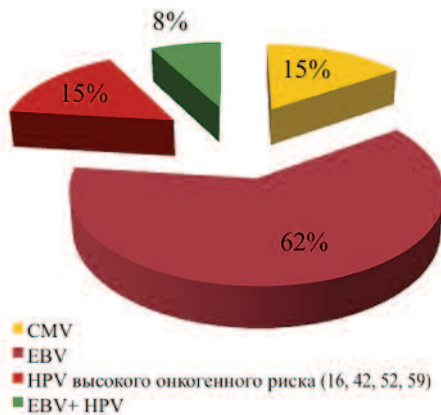


Рис. 3. Частота выявления ДНК вирусов в опухоли мочевого пузыря

При наличии ДНК CMV и HPV высокого онкогенного риска в опухоли по степени анаплазии опухоль была высокой степени злокачественности. В первом случае имел место местнораспространенный процесс (равно как и при сочетанной HPV+EBV инфекции), во втором – не мышечно-инвазивный рак. ДНК вирусов простого герпеса I или II типов не было выявлено ни в одном случае.

Корреляционные закономерности уровня антител к CMV, HSV I и II типов, наличия HPV высокого онкогенного риска в опухоли представлены на рисунке 4. Корреляции между степенью анаплазии, стадией процесса, характером опухоли и уровнем антител к герпес-вирусу I и II типа выявлено не было. Некоторые различия оказались статистически недостоверными из-за небольшого количества больных, включенных в исследование, и неравномерности их распределения по группам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевания, обусловленные вирусом семейства Herpesviridae, называются герпесвирусными инфекциями, которые характеризуются

поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, глаз, внутренних органов, мочеполовой системы [7]. Это самые распространенные и малоконтролируемые заболевания [9]. После внедрения вирусы герпеса персистируют в организме человека пожизненно в виде латентной инфекции и могут под влиянием ослабляющих факторов (грипп, СПИД, др. заболевания) реактивироваться с образованием новых вирусов, вызывая клинически выраженные формы с развитием вторичной иммунологической недостаточности [7]. Все патогенные герпесвирусы во время вирусемии воспроизводятся в лейкоцитах крови, что является важным патогенетическим фактором развития иммунодефицитных состояний [10].

Следует отметить возможную роль HSV II типа (совместно с вирусами папилломы человека, CMV, хламидиями и микоплазмами) в развитии неопластических процессов у человека, в частности, рака шейки матки, рака предстательной железы [11-13]. Считается, что в этом случае этот вирус может выступать в качестве кофактора канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Однако мы не получили каких-либо данных, свидетельствующих о роли HSV I или II типов в онкогенезе рака мочевого пузыря. Кроме того, в настоящее время ведутся исследования по использованию мутантных штаммов HSV для проведения онколитической терапии [14, 15].

Роль HPV в развитии рака мочевого пузыря исследовалась различными авторами. Частота выявления вируса в опухолевых клетках варьировала от 2% [16,17] до 35% [18]. J. Griffiths и T. Mellon сделали вывод о том, что вирус играет определенную роль в канцерогенезе у иммунокомпроментированных пациентов, тогда как у пациентов с нормальным уровнем иммунной защиты HPV в развитии уротелиальной опухоли мочевого пузыря роли

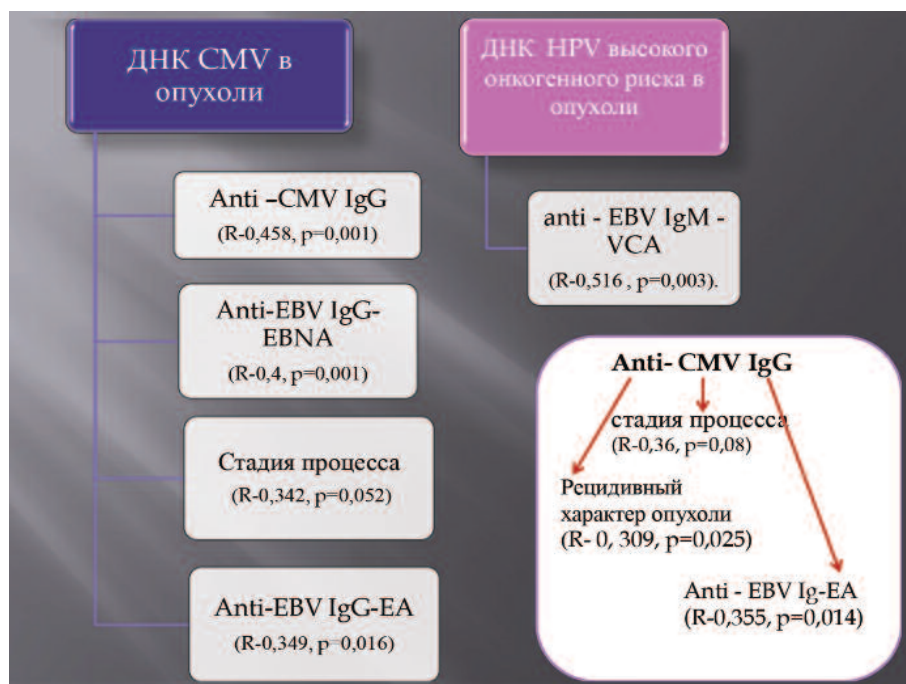


Рис. 4. Корреляционные соотношения между уровнем антител и наличием ДНК вирусов в опухоли

не играет [19]. По данным группы российских авторов, при сравнении групп “HPV-положительных” и “HPV-отрицательных” больных выявлено, что HPV-положительный рак мочевого пузыря характеризуется более высокой степенью анаплазии клеток, чем HPV-отрицательный, при этом первичный рак бывает чаще HPV-положительным, чем рецидивный. Пол, возраст и инвазия в мышечный слой не коррелируют с HPV-положительностью рака мочевого пузыря [20]. ДНК HPV 16 типа чаще обнаруживается в первичном раке мочевого пузыря, чем в рецидивном. Авторы предполагают, что HPV 16 типа нередко оказывается вовлечен в процесс инициации рака мочевого пузыря. HPV-положительные клетки опухоли до того, как в ходе лечения их удастся удалить, влияют на микроокружение опухоли, что способствует ускорению развития рецидива из клеток условно-нормального уротелия, прилежавшего к удаленной впоследствии опухоли. Воздействие на микроокружение HPV-положительного рака мочевого пузыря в дополнение к воздействию непосредственно на опухоль может стать эффективным способом помощи таким больным - подобные разработки уже ведутся применительно к раку шейки матки [21]. В нашей работе HPV высокого онкогенного риска встретился только у двух больных с низкодифференцированной опухолью (в одном случае опухоль была рецидивная, в одном первичная), поэтому делать какие-либо выводы преждевременно.

На фоне CMV может развиваться инфицирование другими видами вирусов или бактериями, т.е. суперинфекция. Доказано, что CMV инфицирует В-клетки, латентно инфицированные EBV, более эффективно, чем EBV-негативные [22]. Инфицирование вирусом герпеса человека 6-го типа EBV-позитивных клеточных линий может индуцировать литический репликативный цикл EBV. Вирус HSV-6 также индуцирует экспрессию CD4-молекулы на

CD3⁺ CD4-CD8⁺. Другим примером может быть усиленная экспрессия РНК HPV E6 и E7, что было показано в HPV-6-инфицированных, HPV-трансформированных эпителиальных клетках цервикального канала [23]. Подобный сценарий мы наблюдаем, рассматривая наличие высоких коррелятивных связей между наличием различных вирусов в уротелиальной опухоли и их титров у пациентов с разной степенью анаплазии опухоли, стадией процесса и рецидивным характером. Такое взаимовлияние также наблюдается между вирусами одного вида.

M. Michaelis и соавт. считают, что CMV может инфицировать опухолевые клетки (не являясь онкогенным вирусом) и модулировать свойства опухоли в сторону появления инвазивных свойств и способности ее к метастазированию, тем самым оказывая онкомодулирующий эффект [1]. Для оказания такого действия необходима длительная персистенция вируса в организме. При этом CMV не способен инициировать подобные изменения в неопухолевых клетках. Высокие титры анти-CMV IgG-антител у больных раком мочевого пузыря, особенно рецидивным, свидетельствуют о длительной персистенции этого вируса и периодической его активации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у больных с рецидивным течением, высоким потенциалом злокачественности и местнораспространенным процессом уровень анти-CMV IgG-антител был выше, чем у больных с неинвазивным первичным раком мочевого пузыря низкого потенциала злокачественности. Титр анти-CMV IgG-антител коррелировал с повышенным уровнем антител других вирусов, наличием CMV и других вирусов в опухоли, стадией процесса, рецидивным ее характером, что, по всей видимости, свидетельствует о потенцировании онкоген-

ного действия одних вирусов и онкомодуляции другими вирусами опухолевых клеток мочевого пузыря. Наличие ДНК CMV в опухоли коррелировало с уровнем антител IgG к CMV, anti-EBV к нуклеарному антигену и раннему антигену. Корреляционных взаимоотношений между HSV I, II типа и других вирусов выявлено не было, как и динамики IgG-антител в зависимости от характера опухоли и степени анаплазии. ДНК HPV высокого онкогенного риска в опухоли выявлена у больных с низкодифференцированным уротелиальным раком. Отмечается высокая корреляционная зависимость между наличием вируса в опухоли и уровнем белков острой фазы к капсидному антигену EBV. Остальные данные статистически недостоверны.

Таким образом, все возрастающая роль вирусных инфекций в этиологии опухолей различной локализации, их влияние на частоту рецидивирования и течение заболевания, а также возможность проведения противовирусной онколитической терапии диктует необходимость более тщательного изучения их роли в этиологии развития рака мочевого пузыря.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены высокие титры anti – CMV IgG у больных раком мочевого пузыря. Их уровень был значительно выше у больных с рецидивным характером опухоли, высокой степенью анаплазии и высокой стадией процесса.

2. Имеется статистически достоверная корреляционная зависимость между наличием ДНК CMV в опухоли и уровнем анти-CMV IgG, стадией процесса, уровнем ранних антител и антител к нуклеарному антигену к EBV.

3. Определяются высокие коррелятивные связи между уровнем анти-CMV IgG и стадией процесса, рецидивным характером опухоли и уровнем ранних антител к EBV. ■

4. Значительного изменения уровня анти-HSV I и II IgG, а также корреляционных связей между уровнем антител других вирусов и наличием ДНК других вирусов в опухоли не выявлено.

5. ДНК HPV высокого онкогенного риска выявлена в 3 случаях (в одном в сочетании с EBV) у больных с низкодифференцированной опухолью и его наличие коррелировало с уровнем белков острой фазы IgM к

капсидному антигену EBV.

Полученные данные позволяют говорить о целесообразности продолжения исследования и о получении статистически достоверных данных. ■

Резюме:

Проведено обследование и лечение 54 больных (44 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 38 до 90 лет (средний возраст $64,6 \pm 9,93$), поступивших в урологические отделения в экстренном порядке в связи с макрогематурией. Всем пациентам выполнено стандартное обследование и дополнительно иммуноферментный анализ крови на IgG, IgM к герпесу (HSV) I и II типа, цитомегаловирусу (CMV), вирусу Эпштейна-Барр (EBV), ПЦР мочи и опухоли к вышеуказанным вирусам, соскоб из уретры на выявление вируса папилломы человека (HPV) высокого онкогенного риска. У одного больного при обследовании выявлена папиллома, а у остальных – рак мочевого пузыря. Стадия процесса соответствовала T1NxM0 в 61% случаев (у 33 больных), T2NxM0 – у 12 больных (22,2%) и в 8 случаях имел место местно-распространенный процесс. Множественные опухоли мочевого пузыря выявлены у 28 больных. При патоморфологическом исследовании уротелиальный рак высокой степени злокачественности выявлен в 72,2% случаев (у 39 больных), у 14 больных рак с низким потенциалом злокачественности. Опухоль была рецидивная у 15 пациентов. У больных с рецидивным течением, высоким потенциалом злокачественности и местнораспространенным процессом уровень антител IgG CMV был выше, чем у больных с неинвазивным первичным раком мочевого пузыря низкого потенциала злокачественности. Титр антител IgG CMV коррелировал с повышенным уровнем антител других вирусов, наличием вируса и других вирусов в опухоли, стадией процесса, рецидивным ее характером. Корреляционных взаимоотношений между герпесом I-го и II-го типа и другими вирусами выявлено не было, как и в отношении динамики антител IgG в зависимости от характера опухоли и степени анаплазии. ДНК HPV высокого онкогенного риска в опухоли выявлена у больных с низкодифференцированным уротелиальным раком. Отмечается высокая корреляционная зависимость наличия вируса в опухоли и уровнем anti-EBV IgM.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цитомегаловирус, вирус герпеса I-го и II-го типа, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска.

Key words: bladder cancer, cytomegalovirus, herpes simplex virus I and II type, human papilloma virus high oncogenic risk.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr. The story of Human Cytomegalovirus and Cancer Increasing Evidence and Open Questions. // Neoplasia. 2009. Vol. 11, N 1. P. 1-9
2. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря: Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. М., 2009. 43 с.
3. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Иткес А.В., Мяндина Г.И., Пятай П.Э. Детекция генома вируса папилломы человека типа 16 в клетках опухолей периферической крови пациентов, страдающих раком мочевого пузыря. // Вестник РУДН. Серия Медицина; 2003. N 5. С. 29-32.
4. Frank G, Zavalishina L, Andreeva YY. Immunohistochemical study of urothelial carcinoma in patients with different tumor progression risk. // Mod Pathol. 2006. Vol. 19, Suppl 3. P. 115.
5. Badawi H, Ahmed H, Ismail A, Diab M, Moubarak M, Badawy A, Saber M. Role of human papillomavirus types 16, 18, and 52 in recurrent cystitis and urinary bladder cancer among Egyptian patients. // Medscape J Med. 2008. Vol. 10, N 10. P. 232.
6. Moonen PM, Bakkers JM, Kiemeneij LA, Schalken JA, Melchers WJ, Witjes JA Human papilloma virus DNA and p53 mutation analysis on bladder washes in relation to clinical outcome of bladder cancer. // Eur Urol. 2007. Vol. 52, N 2. P. 464-468.
7. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2006. 303 с.
8. Abol-Enein H. Infection: is it cause of bladder cancer? // Scand J Urol Nephrol Suppl. 2008. N 218. P. 79-84.
9. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Киселев В.И., Молочков А.В. Генитальные вирусные инфекции. М.: Изд-во БИНОМ, 2009. 208 с.
10. Guthrie R. American Herpes Foundation Monitor 1999. Vol.1.-P. 1
11. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2002. 21 с
12. Чеботкевич В.Н., Абдулкадыров К.М. Вирусные инфекции у онкогематологических больных (патогенез, диагностика, клиника, профилактика, лечение), Санкт-Петербург, 2002. 134 с.
13. Винаров А.З. Микоплазменная инфекция: персистенция и возможная роль в канцерогенезе предстательной железы. // Урология сегодня, 2010, N 4. С.5
14. Mullerand M, Bochner BH, Adusumilli PS, Bhargava A, Kikuchi E, Hui-Ni C, Kattan MW, Chou TC, Fong Y. Herpes simplex based gene therapy enhances the efficacy of mitomycin C for the treatment of human bladder transitional cell carcinoma. // J Urology. 2005. Vol. 174, N 2. P. 741-716
15. Kohno S, Luo C, Goshima F, Nishiyama Y, Sata T, Ono Y. Herpes simplex virus type I mutant HF10 oncolytic viral therapy for bladder cancer. // Urology. 2005. Vol. 66, N 5. P. 1116-1121
16. Maloney KE, Wiener JS, Walther PJ. Oncogenic human papillomaviruses are rarely associated with squamous cell carcinoma of the bladder: evaluation by differential polymerase chain reaction. // J Urol. 1994. Vol. 151, N 2. P. 360-364.
17. Aynaud O, Tranbaloc P, Orth G. Lack of evidence for a role of human papillomaviruses in transitional cell carcinoma of the bladder. // J Urol. 1998. Vol. 159, N 1. P. 86-89.
18. LaRue H, Simoneau M, Fradet Y. Human papillomavirus in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. // Clin Cancer Res. 1995. Vol. 1, N 4. P. 435-440.
19. Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. // BJU Int. 2000. Vol. 85, N 2. P. 211-217.
20. Головина Д.А., Ермилова В.Д., Хачатурян А.В., Чебан Н.Л., Матвеев В.Б., Волгарева Г.М. ВПЧ-статус рака мочевого пузыря, морфологические характеристики опухоли и клинические особенности заболевания. // Онкоурология. 2014. N 1. С. 35-38
21. Piersma SJ. Immunosuppressive tumpr microenvironment incervical cancer patients. // Cancer Microenviron. 2011. Vol. 4, N 3. P. 361-375.
22. Flamand L, Romero F, Reitz MS, Gallo RC. CD4 promoter transactivation by human herpesvirus 6. // J Virol. 1998. Vol. 72, N 11. P. 8797-8805.
23. Chen M, Popescu N, Woodworth C, Berneman Z, Corbellino M, Lusso P, Ablashi DV, DiPaolo JA. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression. // J Virology. 1994. Vol. 68, N 2. P. 1173-1178.



➤ Профессиональное **БЕСПЛАТНОЕ** издание для урологов, онкологов, урогинекологов, андрологов, детских урологов, фитизиоурологов и врачей смежных специальностей, научных работников, ординаторов, аспирантов.

➤ Информация о современных методах профилактики, диагностики и лечения урологических заболеваний, результаты клинических исследований, научные аналитические обзоры, оригинальные дискуссионные статьи по фундаментальным и прикладным проблемам урологии, материалы конференций и съездов, лекции ведущих российских и зарубежных специалистов, эксклюзивные клинические случаи, новые медицинские технологии, написанные в новостном формате.

➤ Открытый бесплатный доступ на сайте журнала