

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

**ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России**

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Зуков Р. А.

Реферат на тему: Рак мочевого пузыря. Этиология и патогенез.

выполнил: клинический ординатор

Гафоров А. Д.

проверил: кафедральный руководитель

к.м.н., доцент Гаврилюк Д. В.

Красноярск 2023

Оглавление	
Структура РМП.	3
Факторы риска РМП.	3
Этиология РМП.	6
Патогенез.	7
ЛИТЕРАТУРА	12

Структура РМП.

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 70% всех опухолей мочевого тракта и 4-5% случаев всех онкологических заболеваний, занимая 4-е по распространенности место среди злокачественных заболеваний у мужчин после поражения предстательной железы, легких, желудочно-кишечного тракта. В 30-50% случаев впервые диагностированный РМП – это инвазивный рак; реже встречаются аденокарциномы и низкодифференцированный рак. На момент установления диагноза у 30,4% заболевших диагностируют неоперабельные местно-распространенные, а у 11,6% – диссеминированные формы заболевания.

Для России характерно позднее выявление РМП, что значительно затрудняет лечение больных и ухудшает прогноз. Выживаемость больных РМП напрямую зависит от глубины инвазии и наличия метастазов, т.е. стадии заболевания. Летальность в течение первого года наблюдения в России составляет 23,1%. Таким образом, рак мочевого пузыря представляет собой не только медицинскую, но и социально значимую проблему. Злокачественные новообразования мочевого пузыря в 2012 году составили 2,7% всех злокачественных новообразований населения РФ, занимая 13-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости среди обоих полов, причем среди мужского населения они составили 4,6% всех злокачественных новообразований.

Факторы риска РМП.

Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, подавляющее большинство злокачественных новообразований (до 90%) в той или иной мере связаны с неблагоприятными факторами внешней среды, накоплением в ней генотоксических соединений, в том числе канцерогенов и мутагенов. Генетический дефект может быть вызван такими генотоксическими факторами, как бензол, мелфалан, азатиоприн, хлорбутил, бензпирен, анилиновые красители, неорганические соединения хрома, никеля, селена; физическими факторами (радиационное, ультрафиолетовое, лазерное облучение) и онкогенными вирусами. Непосредственное действие канцерогена на клетку обуславливает повреждение ДНК, нарушая нормальную функцию генов и контролируемых белков, что называют инициацией опухолевого процесса. Многие из генов, вовлеченных в канцерогенез, кодируют белки, необходимые для пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

В настоящее время известно большое количество генов и генных семейств, контролирующих синтез белков, отвечающих за детоксикацию ксенобиотиков и играющих важную роль в процессах токсичности и канцерогенности. Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, подвергается биотрансформации и выводится из него. Однако нередко промежуточные продукты биотрансформации, особенно на начальных этапах этого процесса, могут быть более токсичными, обладать более выраженной мутагенной и канцерогенной активностью, чем исходные соединения, и вследствие этого являться причиной различных

патологических состояний и болезней. Система биотрансформации ксенобиотиков представлена сложным процессом, включающим активацию, детоксикацию и выведение эндогенных и экзогенных токсичных соединений. Фаза активации находится под контролем цитохромов Р450, эстераз, амидаз, алкогольдегидрогеназ и т.д.. Главное назначение фазы детоксикиации ксенобиотиков – это нейтрализация гидрофильных и зачастую токсичных продуктов, накопленных в организме. Ферменты детоксикиации (глутатион-, глюкоронил- и ацетилтрансферазы) ксенобиотиков экспрессируются во многих тканях и функционируют при любых путях поступления ксенобиотиков.

В процессе превращения нормальной клетки в злокачественную в ее генетическом аппарате накапливается большое количество различных изменений, происходящих как спонтанно, так и индуцированных канцерогенами, совокупность которых приводит к тому, что злокачественный потенциал опухоли у каждого конкретного пациента может значительно варьировать. Происходящие в процессе малигнизации изменения в геноме клетки являются первичным событием по отношению к приобретаемым ею злокачественным свойством, поэтому обнаружение этих повреждений и установление связи между ними и клиническим поведением опухоли – приоритетное направление на современном этапе развития онкологии.

Применение современных генно-инженерных технологий, позволяющих направленно вводить онкогены или удалять супрессоры опухолей в заданной ткани, дает возможность с достаточной уверенностью утверждать, что при многих видах рака клетками зарождения являются взрослые стволовые клетки. Только взрослые стволовые клетки присутствуют в ткани достаточно длительное время, чтобы накопить несколько мутаций, необходимых для развития рака. Клетка, в которой зарождается рак, может определяться множеством внешних и внутренних факторов, поскольку стволовая клетка сильно зависит от своей ниши, а также от повреждений или воспалительных процессов в области, где эта клетка располагается.

У человека существует генетический контроль метаболизма, поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут либо сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам. Индивидуальная предрасположенность к онкологическим заболеваниям также обусловлена различиями в детоксикиации ксенобиотиков.

Еще одним фактором риска развития рака мочевого пузыря является ионизирующее излучение. Отмечено двукратное, четырехкратное увеличение риска развития вторичных злокачественных опухолей мочевого пузыря после применения дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы и гинекологических злокачественных опухолях.

Однако не все случаи взаимодействия организма с химическими и физическими канцерогенами запускают канцерогенез. Существуют многочисленные механизмы reparации поврежденной ДНК.

Идентифицировано более 100 генов, регулирующих процессы репарации. Одним из наиболее изученных генов системы репарации ДНК является ген XRCC1, но ассоциации полиморфных вариантов этого гена с развитием РМП еще недостаточно широко изучены. Белок, кодируемый геном XRCC, является важным компонентом эксцизионной репарации оснований, исправляя поврежденные основания и одноцепочечные разрывы, вызванные ионизирующей радиацией и алкилирующими агентами. Наиболее часто встречающимся полиморфным вариантом является Arg280His. Также Arg280His аллель связана с постоянным повреждением ДНК, появлением мутаций, остановкой клеточного цикла, вызванной ионизирующей радиацией.

Установлено, что Ile/Val, Val/Val и аллель Val полиморфного варианта Ile462Val гена CYP1A1; генотип Val/Val и аллель Val полиморфного локуса Ile105Val гена GSTP1; а также генотип His/His и аллель His полиморфного локуса ARG 280His гена XRCC1 служат генетическими маркерами повышенного риска развития рака мочевого пузыря. Генотипы Ilt/Ile и аллель Ile полиморфного локуса Ile462Val гена CYP1A1; генотип Arg/Arg и аллель Arg полиморфного локуса Arg280His гена XRCC1 являются факторами устойчивости к развитию злокачественных новообразований мочевого пузыря.

Среди факторов риска развития РМП 1-е место занимает курение. Риск этой опухоли у курильщиков разных стран примерно одинаков: заболевание напрямую зависит от длительности курения и числа выкуриемых сигарет в сутки. Компоненты табачного дыма индуцируют экспрессию микросомальных ферментов (цитохрома P450, 1A1 и 1A2) через активацию системы арил-гидрокарбонового рецептора, что может привести к нарушению равновесия между ксенобиотиками и скоростью их метаболизма и запуску механизмов канцерогенеза.

К факторам риска развития РМП относят привычку курить, особенности питания, профессиональную деятельность и качество воды. Все это наславивается на различные нарушения обмена веществ и, возможно, на генетическую предрасположенность. С возрастом тенденция увеличения частоты РМП возрастает. Это может быть обусловлено тем, что с возрастом увеличивается частота нарушений уродинамики, развивающихся на фоне атеросклероза сосудов, заболеваний позвоночника, центральной нервной системы, сахарного диабета, развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы или склероза шейки мочевого пузыря.

На развитие рака мочевого пузыря влияют профессиональные вредности, алиментарные пристрастия пациентов, генетическая детерминация опухолевых образований, наличие воспалительных заболеваний мочеполовой системы и заболеваний, приводящих к интравезикальной обструкции. С возрастом у пациента в возникновении рака мочевого пузыря начинает преобладать наличие интравезикальной обструкции и воспалительных заболеваний мочеполовой системы, меняется значимость и питьевого режима пациента, так как вне

зависимости от питьевого режима наличие остаточной мочи будет способствовать возникновению рака мочевого пузыря. В возрастной группе старше 70 лет среди факторов риска лидирующее место занимает курение сигарет, а инфравезикальная обструкция отходит на второе место. П.Ф. Кику выявили высокую распространенность онкоурологической патологии в зонах критической и напряженной экологической ситуации, где расположены предприятия угольной, горно-химической промышленности, стройиндустрии, машиностроения и в районах с интенсивной химизацией сельского хозяйства. Рост заболеваемости населения злокачественными новообразованиями мочевого пузыря и почки обусловлен ухудшением качества окружающей среды в связи с ростом техногенных нагрузок. РМП имеет тенденцию к нарастанию в направлении от континентальной биоклиматической зоны до побережья во всех экологических зонах, что в большей степени связано с различиями в структуре биоклимата побережья и континентальных районов края.

Этиология РМП.

В этиологии РМП значительная роль отводится инфекции. Сочетание нарушений уродинамики и хронической инфекции, часто наблюдаемых в клинике, являются фоном для развития хронического воспаления в стенке мочевого пузыря. Это увеличивает пролиферативную активность уротелия, и с этим связывают рост числа мутаций. Длительное дренирование мочевого пузыря становится само по себе фактором риска развития инфекции. Кроме того, механическая травма катетером стенки мочевого пузыря на протяжении длительно времени поддерживает и усиливает воспалительную реакцию в слизистой оболочке мочевого пузыря, значительно увеличивая риск развития РМП.

Известно более 40 генитальных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), которые встречаются при доброкачественной и злокачественной патологии органов мужской мочеполовой сферы. Группу низкого онкогенного риска составляют в основном 6, 11, 42, 43, 44 типы, высокого онкогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68 типы. Вопросам ассоциации рака мочевого пузыря с ВПЧ посвящен ряд работ, но результаты исследований остаются спорными. Высоко онкогенные типы ВПЧ идентифицированы у 52,4% мужчин со злокачественными заболеваниями мочевого пузыря, при этом перsistенция 16 типа имела место в 95,5% гистологических образцов опухоли. Наиболее часто при опухолях мочевого пузыря встречаются 16 и 18 типы ВПЧ. Частота ассоциации ВПЧ с доброкачественной и злокачественной патологией органов мужской мочевыделительной системы позволяет рассматривать предстательную железу, половой член и мочевой пузырь как резервуар ВПЧ и свидетельствует о высоком риске их развития при перsistенции папилломавирусов высокого онкогенного риска.

Оперативное лечение больных, страдающих РМП на фоне хронической задержки мочи, приводит к инфицированию госпитальными штаммами, с последующим развитием воспаления и усилением

пролиферативной активности уротелия. Учитывая большое число рецидивов поверхностного РМП, и в целом не совсем удовлетворительные результаты оперативного лечения, роль госпитальной микрофлоры как фактора, провоцирующего воспалительную реакцию в слизистой оболочке мочевого пузыря, а следовательно, усиливающего пролиферацию с увеличением числа мутаций имеет быть и требует дальнейшего изучения. Рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) относятся к системе трансмембранных циклинзависимых тирозинкиназ, которые при связывании с лигандами усиливают рост, пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток. Кроме того, эти рецепторы имеют ключевое значение в опухолевой трансформации и прогрессии. Гиперэкспрессия EGFR связана с прогрессией поверхностного РМП и безрецидивной выживаемостью больных, а совместная гиперэкспрессия EGFR и онкопротеина c-erb-B-2 характеризует агрессивный фенотип уротелиальных новообразований и связаны с высокой летальностью.

Патогенез.

Как известно, коэкспрессия рецепторов EGFR и c-erb-B-2 обладает чрезвычайной онкогенной активностью за счет включения PI3K/PKB-сигнального пути. Существенную роль во внутриклеточных процессах передачи сигнала рецепторов эпидермального фактора роста и интерферонов играют белки STAT. STAT-протеины наряду с MAPK и Akt/mTOR вовлечены в EGFR-опосредованные механизмы опухолевого роста.

Рецепторы EGFR играют ключевую роль в пролиферации не только мышечно-инвазивного РМП, но и Ta-T1 уротелиальных опухолей мочевого пузыря. Коэкспрессия EGFR и c-erb-B-2 и последующее двукратное повышение пролиферативной активности может лежать в основе рецидивирования и прогрессии Ta-T1 и должна учитываться наряду с другими неблагоприятными прогностическими факторами. В уротелиальных опухолях мочевого пузыря показатель пролиферативной активности положительно коррелирует с количеством STAT1-экспрессирующих клеток. В карциномах низкой степени злокачественности наблюдается прямая зависимость между пролиферацией опухолевых клеток и коэкспрессией STAT1, c-erb-B-2.

В последние годы активно дискутируется роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) в возникновении РМП. ВПЧ является онкогенным ДНК-содержащим вирусом. В настоящее время идентифицировано более 90 типов этого вируса, причем не менее 35 из них демонстрируют выраженный тропизм к клеткам слизистой оболочки урогенитальной области как мужчин, так и женщин. До 30% здоровых мужчин имеют в клетках половых органов последовательности ВПЧ, являясь, таким образом, резервуаром этого вируса. В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах – эпизомальной (внекромосомной) и интегрированной. Эпизомальная форма характерна для собственно инфицированных клеток и доброкачественных опухолей. Переход от

предраковых состояний к раку сопровождается интеграцией вирусной ДНК в клеточный геном, а та, в свою очередь, делецией фрагмента вирусного генома и структурными перестройками, приводящими к изменению генетической программы вирусной и клеточной ДНК.

Как известно, геном вирусов группы ВПЧ представлен кольцевой ДНК и функционально разделен на два участка: ранний (E) и поздний (L). В раннем участке имеется 7 генов (E1-E7), контролирующих репликацию вирусной ДНК и трансформацию клеток. Интеграция вирусного генома сопровождается потерей L-участка и части E-участка, но при этом всегда сохраняются гены E6 и E7. Основным онкогеном является ген E6, его продукт инактивирует противоопухолевый ген Тр53.

Характерной особенностью гена E7 является его способность как к пролиферации клеток, так и к апоптозу. Несмотря на то, что продукты E6 и E7 по отдельности обладают определенным онкогенным потенциалом, совместная работа этих продуктов значительно усиливает онкогенное действие. Функции E6 и E7 также тесно связаны и на уровне нарушения регуляции клеточного цикла и размножения клеток.

Изучение полиморфных вариантов генов системы Ahr-CYP позволило выявить маркёры риска развития РМП: аллель G маркёра 2454 A>G гена CYP1A1 (OR=2,940, аллель delT маркёра T-2467delT гена CYP1A2 (OR=2,83). Вместе с тем, исследования, проводимые при плоскоклеточном раке и кондиломе мочевого пузыря, выявляют лишь единичные ВПЧ-позитивные случаи, и авторы говорят об ограниченной роли вирусной инфекции в развитии РМП.

В литературе имеются публикации, указывающие на выявление лимфоцитов, содержащих вирус Эпштейна-Барр у пациентов с более высокими стадиями опухолевого процесса мочевого пузыря. Вирус Эпштейна-Барр относится к семейству герпес-вирусов, обладающих пантропностью к органам и тканям и способных вызывать многообразные манифестные формы заболевания, в том числе рак мочевого пузыря. О.Б. Лоран выявили статистически значимое повышение уровня вирусных антител у больных рецидивным, местно распространенным раком мочевого пузыря высокого потенциала злокачественности; статистически значимые коррелятивные связи между наличием вирусных ДНК в опухоли, уровнем их антител, стадией процесса и рецидивным характером опухоли. Онкогенные вирусы могут играть разную роль на определенных этапах онкогенеза: альтерация иммунной системы, онкогены, хромосомные транслокации и т.д.

В основе образования опухоли лежит избыточное размножение определенных клеток, а поэтому нарушения регуляции клеточного цикла – это неотъемлемый и основополагающий признак неопластической клетки. Бесконтрольная пролиферация опухолевых клеток при новообразованиях является результатом дисрегуляции 2 основных путей контроля клеточного цикла: p53/p21 и p16/pRb (pRb – белок ретинобластомы). В регуляции пролиферации большое значение имеет p16/Rb-контроль клеточного цикла. Фосфорилирование pRb комплексом “циклин-

циклинзависимые киназы” (ЦЗК) способствует освобождению активатора транскрипции E2F в результате распада неактивного комплекса pRb-E2F, что приводит к входению клетки в синтетическую фазу клеточного цикла.

Продукты генов-супрессоров опухолевого роста p15INK4b и p16INK4a работают как негативные регуляторы клеточной пролиферации, взаимодействуя с ЦЗК-4 и подавляя ее киназную активность. В нормальных клетках эти молекулы действуют скоординированно в ответ на сигналы остановки клеточного цикла. В результате этого возникает задержка клетки в Go-фазе для reparации повреждений ДНК. В опухолевых клетках гены-супрессоры опухолевого роста часто бывают мутационно повреждены, а циклические комплексы – разрушены. Вследствие этого опухолевые клетки проходят стадии клеточного цикла без reparации генетических повреждений.

В последние годы большое внимание уделяют исследованию Arg/Pro-полиморфизма 72-го кодона гена супрессора p53, который принимает участие в регуляции клеточного цикла и защите ДНК от мутаций при воздействии потенциальных канцерогенов. В основе инактивации генов-супрессоров опухолей и селективного роста злокачественно измененных клеток лежат генетические и эпигенетические повреждения. Генетические изменения включают точечные мутации, делеции, перестройки, тогда как эпигенетические изменения (метилирование) влияют на временной и пространственный контроль экспрессии гена без изменения в последовательности ДНК. Механизмом эпигенетических изменений служит обратимое присоединение метильной группы к цитозину в СО-динуклеотидах, расположенных в регуляторных участках генов. Это явление получило название аномального метилирования генов в опухоли. Полагают, что эпигенетические нарушения являются наиболее ранними и могут иметь место задолго до клинической манифестации заболевания.

Инактивация генов, регулирующих клеточный цикл посредством аномального метилирования, широко представлена при РМП. Для многих генов-супрессоров показано аномальное метилирование в опухоли мочевого пузыря, но с различной интенсивностью. При РМП достаточно редко происходит аномальное метилирование гена p16, его инактивация в опухоли этого типа – чаще результат потери фрагмента 9p21.

Важную роль в нарушении процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток при неотрансформации играют цитокины. Установлено, что полиморфизмы цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 могут быть потенциальными генетическими факторами риска для РМП.

Подавляющую часть поверхностных форм РМП составляют преинвазивные папиллярные карциномы (Ta) – низкозлокачественные по патоморфологическим критериям, склонные к рецидивированию, но при этом редко переходящие к инвазивному росту [41]. Реже встречаются карциномы *in situ* (Tis), потенциально высокозлокачественные опухоли, которые считаются предшественниками мышечно-инвазивного рака,

склонными к мультифокальному росту с распространением на уретелей мочеточников и уретры, а также опухоли, распространяющиеся на субэндотелиальную соединительную ткань (T1). Значительные различия в клиническом течении этих форм поверхностного РМП отражают биологическую разновидность опухолей, т.е. особенности молекулярного патогенеза. Интенсивное изучение опухолевого процесса привело к формированию представления о двух основных путях молекулярного патогенеза РМП.

С молекулярно-генетической точки зрения первая патогенетическая группа (поверхностные папиллярной карциномы, т.е. стадия Ta) характеризуется ограниченным числом генетических изменений: делециями участков 9-й хромосомы (до 70% случаев) [38] и активацией мутации гена FGFR3 [53] – до 80% случаев.

Вторая патогенетическая группа РМП характеризуется выраженной хромосомной нестабильностью, нарушением контроля клеточного цикла и апоптоза за счет мутаций и делеций генов, кодирующих белки p53, Rb и других участников их каскадов [65]. Наиболее информативными маркерами прогноза для поверхностного РМП служат мутации FGFR3 и мутации/экспрессия p53, причем наличие этих нарушений являются взаимоисключающими [18].

FGFR3 участвует в регуляции клеточного роста, дифференцировки опухоли и ангиогенеза [54]. Показана прямая корреляция мутаций гена этого рецептора с низким уровнем злокачественности, хорошим прогнозом, низким риском прогрессирования поверхностного РМП [65]. Белок p53 – основной участник одноименного каскада регуляции клеточного цикла и апоптоза и наиболее хорошо исследованный маркер прогноза при РМП [47]. Кроме того, при РМП выявлены мутации гена Ras, биологический эффект которых аналогичен мутации [FGFR] и заключается в конститутивной активации внутриклеточного сигнального каскада МАРК [40].

Процессы злокачественной трансформации уретеля происходят при нарушении молекулярных взаимодействий, регулирующих клеточный гомеостаз [37]. Выделено несколько ключевых молекул и путей, которые вовлечены в регуляцию важнейших клеточных процессов, а также в онкогенез и прогрессирование рака мочевого пузыря. Это регуляция клеточного цикла, апоптоз, рост клеток, опухолевый ангиогенез и инвазия. Ключевые молекулярные маркеры служат важными показателями исхода и чувствительности к проводимому лечению [48].

Изменения, происходящие в клеточном цикле, регулируются прежде всего сигнальными путями, вовлекающими белки p53 и ретинобластомы, которые тесно связаны с процессами апоптоза и регуляцией генов. Ген супрессора опухоли TP53 расположен в локусе p13.1 хромосомы 17, кодирует основной белок сигнального пути регуляции клеточного цикла p53. Белок p53 ингибирует переход клетки из фазы G1 в S клеточного цикла посредством транскрипционной активации p21. Хотя в большинстве случаев рака мочевого пузыря обнаруживается утрата 17p только одной из

хромосом, мутация в другой хромосоме может инактивировать TP53, приводя к потере супрессивной функции белка.

Способность к инвазии – главная особенность опухолевого роста. При раке мочевого пузыря инвазия опухолевых клеток происходит в сосуды, лимфатические узлы и окружающие ткани. И здесь велика роль кадгеринов. Кадгерины присутствуют во всех тканях и являются основными медиаторами межклеточной адгезии. Отмечено, что сниженная экспрессия кадгерина У значимо коррелирует с повышенным риском рецидивирования и прогрессии опухоли, а также жизни больных раком мочевого пузыря.

Интегрины – трансмембранные гликопротеиновые гетеродимеры, которые регулируют клеточные процессы, являются рецепторами для белков экстракеллюлярного матрикса, таких как ламилин и коллаген, которые сохраняют нормальную архитектуру ткани. При раке мочевого пузыря изучается главным образом $\alpha\beta$ -интегрин. При мышечно-нейнвазивном раке мочевого пузыря наблюдается потеря полярности $\alpha\beta$ -интегрина. Течение заболевания у пациентов с опухолями, имеющими слабую $\alpha\beta$ -иммунореактивность, более благоприятное, чем у больных с отсутствием экспрессии или с гиперэкспрессией.

Способность опухоли разрушать матрикс и проникать сквозь базальную мембрану опосредуется воздействием некоторых протеаз, в частности uP As (активаторы плазминогена урокиназного типа) и MMPs.

Мутации в гене-онкосупрессоре TP53 наблюдаются приблизительно в половине всех злокачественных новообразований человека. При раке мочевого пузыря молекулярные изменения TP53 ассоциированы с более агрессивным опухолевым фенотипом, высокой степенью распространения, низкой степенью дифференцировки, большим размером опухоли, солидным характером роста, наличием метастазов. При анализе мутаций отдельных экзонов обнаружено, что молекулярные изменения в 8-м и 5-м экзонах ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в случае соответственно немышечно-инвазивным и мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Морозов А.А. и др. Выявление ДНК вируса папилломы человека в поверхностной уротелиальной карциноме мочевого пузыря // Онкоурология. – 2008. – №1. – С.34-35.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – №3. – С.52-89.
3. Каприн А.Д., Трушина О.И., Новикова Е.Г. и др. Актуальность поиска новых возможностей профилактики ВПЧ-ассоциированной доброкачественной и злокачественной патологии органов женской и мужской мочеполовой сферы // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – №3. – С.92-95.
4. Кику П.Ф., Морева В.Г., Юдин С.В. и др. Оценка эпидемиологического риска заболеваемости раком почки и мочевого пузыря в биоклиматических зонах приморского края // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2015. – №4. – С.40-46.