

**Р.С. НИЗАМОВА¹, А.А. ЗИМИЧЕВ¹,
М.С. КЛИМЕНТЬЕВА², А.С. КОРАБЕЛЬНИКОВ¹**

¹Самарский государственный медицинский университет

²Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРОГНОЗ ВЕРОЯТНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Изучены этиопатогенез рака мочевого пузыря, прогнозирование возникновения заболевания, возможности его профилактики. Проведён обзор отечественных и иностранных источников литературы, рассматривающих вопросы развития рака мочевого пузыря и прогнозирования заболеваемости им. Прогнозирование развития злокачественных новообразований является в настоящее время приоритетным с позиций современной онкологии.

Ключевые слова: *рак мочевого пузыря, этиопатогенез, прогнозирование возникновения заболевания*

Низамова Румия Сахабовна - заведующая кафедрой урологии СамГМУ, доктор медицинских наук. E-mail: nizamovars@yandex.ru

Зимичев Александр Анатольевич - доцент кафедры урологии СамГМУ, кандидат медицинских наук. E-mail: zimichev@mail.ru

Климентьева Марина Сергеевна - врач-уролог урологического отделения СОКГВБ. E-mail: m.s.klim@mail.ru

Корабельников Александр Сергеевич - ассистент кафедры урологии СамГМУ. E-mail: nibilius2009@rambler.ru

**R.S. NIZAMOVA¹, A.A. ZIMICHEV¹,
M.S. KLYMENTYEVA², A.S. KORABELNIKOV¹**

¹Samara State Medical University¹

²Samara Regional Clinical Hospital for War Veterans²

AETIOPATHOGENESIS OF BLADDER CANCER AND FORECASTING THE PROBABILITY OF DISEASE

The study of aethiopathogenesis of bladder cancer and the prognosis of the disease occurrence, as well as the possibility of prevention is presented in the article. The review of Russian and foreign literature sources, considering the development of bladder cancer incidence and prognosis was carried out. Forecasting the development of malignancies is currently a priority in terms of modern oncology.

Keywords: *bladder cancer, aethiopathogenesis, prediction of disease*

Rumiya Nizamova - doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Urology, Samara State Medical University. E-mail: nizamovars@yandex.ru

Alexandr Zimichev - candidate of Medical Sciences, associate professor at the Department of Urology. E-mail: zimichev@mail.ru

Marina Klimenteva - urologist of the Urology Department, SRCH for WV. E-mail: m.s.klim@mail.ru

Alexandr Korabelnikov - assistant professor at the Department of Urology.

E-mail: nibilius2009@rambler.ru

Рак мочевого пузыря занимает 7-е место по распространенности среди злокачественных опухолей у мужчин и 17-е у женщин. Частота встречаемости данной формы рака значительно варьирует, причем она выше в западных странах и ниже в Азии. По данным ВОЗ, рак мочевого пузыря (РМП) в структуре онкологических заболеваний составляет около 4%, занимая лидирующее место (70%) среди опухолей мочевого тракта и второе место среди опухолей мочеполовой системы. На конец

2005 года в онкологических учреждениях Российской Федерации под наблюдением находились 65339 больных РМП, и лишь 29502 (45,2%) из них в течение 5-ти лет [20]. Рак мочевого пузыря в 3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Смертность от данной формы рака, по данным 2008 года, оказалась близкой по значению у мужчин и женщин: грубый показатель – 3,3 и 1,1, соответственно. По данным Bhatt et al. [21], общемировая мужская смертность от РМП превы-

шает женскую в 2.5 раза. Наиболее распространенным морфологическим типом РМП является переходно-клеточный рак (90%), менее часто встречаются плоскоклеточный рак (<8%) и аденокарцинома (<2%). Редко встречаемый в возрасте до 50 лет, РМП в основном развивается в возрасте 60-80 лет.

Цель исследования: изучение этиопатогенеза рака мочевого пузыря, прогнозирования возникновения заболевания, возможности его профилактики.

Материалы и методы

Выполнен обзор отечественных и иностранных источников литературы, рассматривающих вопросы развития рака мочевого пузыря и прогнозирования заболеваемости им.

Результаты и обсуждение

Этиология рака мочевого пузыря во многом известна. Наиболее изучены в этом плане эпидемиологические факторы. Рак мочевого пузыря - одна из первых форм злокачественных опухолей, возникновение которой связывалось с воздействием профессиональных факторов в анилиноокрасочной промышленности, и термин «профессиональный» рак мочевого пузыря имеет отношение именно к этому производству. В случае отсутствия такой связи принято говорить о «спонтанной» опухоли.

Бесспорными канцерогенами для мочевого пузыря оказались 2-нафтиламин, бензидин, 4-аминодифенил; вероятной канцерогенностью для человека обладают апрелин и фенацетин, для 26 ароматических аминов канцерогенность установлена в эксперименте [1, 17].

В последнее время расширился список профессий, способствующих развитию рака мочевого пузыря - это лакокрасочная, газоперерабатывающая, электродная, коксохимическая, алюминиевая, литейная, вторичная плавильная, сталелитейная, нефтехимическая, резиновая, обувная, текстильная, меховая, кожаная отрасли промышленности, а также работники скотоводства и мясники [12]. Роль нефтепродуктов (бензин, керосин, минеральные масла) в возникновении рака мочевого пузыря освещена во многих отечественных и зарубежных изданиях [9]. Самая многочисленная профессиональная группа (33,2% в группе больных) – автоводители, водители сельхозмашин, рабочие гаражей и АЗС, что связано не только с канцерогенными веществами, но и с неблагоприятным влиянием вибрации рабочего места и привычкой задерживать мочу [12]. Среди промышленных канцерогенных веществ, имеющих значение для фор-

мирования РМП, также описаны ароматические углеводороды, такие как анилин.

Однако к заболеванию приводят не только профессиональные факторы. Курильщики в 2-3 раза чаще болеют раком мочевого пузыря, и 50% опухолей мочевого пузыря напрямую связаны с курением [5,8,22,25]. Риск заболевания увеличивается с частотой и продолжительностью курения [23]. Курение – не только экзогенный фактор, но оно, нарушая обмен триптофана, запускает эндогенный механизм возникновения заболевания [12]. В табачном дыме содержатся канцерогенные ароматические амины (@ аминотилбен, @-аминофлуорен, 2-нитронафтален, нитрозамин, 2-нафтиламин, 4-аминобифенил и многие другие) и канцерогенные метаболиты триптофана. По литературным данным, среди заболевших раком мочевого пузыря курильщиков в 7 раз больше, чем в контроле [14]. Среди мужчин, страдающих раком мочевого пузыря, курильщики составляют 90 - 93,3%, в контроле – 76,8 - 80%, а среди женщин – 36% и 16% соответственно. В 50% случаев у мужчин и в 29% случаях у женщин рак мочевого пузыря связан с привычкой курения табака. Относительный риск развития рака мочевого пузыря у курящих по сравнению с некурящими составляет 12,0 (3,3-44,1) [28]. Относительный риск рака мочевого пузыря значительно повышается с интенсивностью и продолжительностью курения, с повышением индекса Бринкмана, с началом курения в молодом возрасте. Относительный риск составляет 3,6 при выкуривании 1-14 сигарет в день, 6,0 – при выкуривании 15-20 сигарет и 7,5 при количестве сигарет более 30 [12]. Отказ от курения приводит к резкому снижению величины относительного риска - спустя 1-4 года после прекращения курения относительный риск снижается более чем на 30%, через 25 лет – риск снижается на 60%, но снижение риска не достигает величин относительного риска для некурящих [23].

Довольно значительно повышается онкологическая заболеваемость и при употреблении алкоголя, особенно крепких напитков. Так, человек, систематически потребляющий 120 г и более чистого алкоголя в день, имеет риск заболеть раком пищевода в 101 раз выше, чем сопоставимый с ним, но не употребляющий алкоголя.. Стандартизованное исследование доказало, что при регулярном употреблении алкоголя относительный риск у мужчин – 2,1, у женщин – 3,4, и увеличивается с увеличением доз алкоголя [28].

Пища также может содержать различные канцерогенные соединения – ПАУ,

нитрозамины, пестициды, микотоксины, которые образуются в продуктах питания при хранении и переработке. С пищей поступают предшественники нитрозаминов – нитраты и вторичные амины. При жарении мяса получают продукты пиролиза триптофана и фенилаланина. Пищевая соль потенцирует образование канцерогенов. При употреблении в пищу копченых продуктов относительный риск развития рака мочевого пузыря у женщин 2,8, у мужчин – 2,1; при употреблении солений и специй относительный риск у женщин – 1,8 [12].

Некоторые продукты питания (чай и соки, содержащие витамин С; молочные продукты; морковь, овощи семейства зонтичных) тормозят образование канцерогенов и снижают относительный риск возникновения рака мочевого пузыря. При недостаточном употреблении молока и молочных продуктов (не чаще 1-2 раз в неделю в количестве не более 300 грамм за раз) относительный риск у мужчин 1,9, у женщин – 4,7. При недостаточном употреблении в пищу овощей и фруктов (летом – не каждый день; зимой реже 3 раз в неделю) у мужчин относительный риск 10,7, у женщин – 17,6 [12].

Потребление жидкости в количестве не более 1 литра в сутки повышает относительный риск у мужчин повышается до 6,2, у женщин – до 7,2 [12]. Предполагают, что при раке мочевого пузыря следует потреблять много жидкости, так как это повышает диурез, уменьшает продолжительность контакта канцерогенов с уротелием и снижает относительную концентрацию канцерогенов. У мужчин с наибольшим потреблением жидкости (более 2,531 мл/день) риск рака мочевого пузыря был приблизительно в 2 раза ниже, чем в группе с наименьшим потреблением (1,290 мл/день). У мужчин, которые выпивают 6 стаканов воды в день, риск рака мочевого пузыря снижается на 51% по сравнению с выпивающими одну чашку воды в день. Несмотря на эти данные, связь потребления жидкости и риска рака мочевого пузыря остается спорной. В других исследованиях корреляции между потреблением жидкости и риском рака мочевого пузыря не обнаружено.

Ионизирующая радиация, как канцерогенный фактор, известна уже давно. Рак мочевого пузыря, связанный с лучевым воздействием, возникает после облучения таза в малых или больших дозах. В основном это больные раком матки, вульвы, прямой кишки, костей и мягкоткаными саркомами. Кроме того, современные источники рассматривают и ятроген-

ные факторы развития РМП. К ним относят применение фенацетина, циклофосфамида, а также лучевую терапию органов малого таза.

Отмечено различие в заболеваемости раком мочевого пузыря в зависимости от половой принадлежности: у мужчин он встречается в 4 раза чаще, чем у женщин, а по некоторым данным – в 8 раз чаще [29]. Среди причин смертности данная патология у мужчин занимает 5-7 место, у женщин – 13-16-е [7]. Для объяснения этого факта выдвинуто 3 гипотезы [4]. Первая гипотеза основана на воздействии экзогенных факторов, потому что мужчины имеют в плане своей деятельности большую экспозицию воздействия канцерогена на уротелий, и поэтому заболеваемость у них выше. По эндогенной гипотезе мужчины больше предрасположены к развитию рака из-за нарушения обмена триптофана.

В 1947 году было доказано, что в результате нарушения обмена триптофана в организме появляются слабые канцерогены – ароматические амины (3-оксиантралиловая кислота, 3-оксикинуриновая, ксантуриновая и 8-оксихинальдегидная кислоты). Эти вещества сходны по структуре с экзогенными канцерогенами. При изучении метаболизма триптофана у 60% больных выявлена экскреция канцерогенных метаболитов. Нарушение обмена триптофана может быть врожденным или возникнуть вследствие гормональных воздействий, поражений печени, вызванных холино-белковой недостаточностью [19]. У женщин под воздействием женских половых гормонов только лишь в предовуляторной фазе и в периоде менопаузы появляются в моче канцерогенные метаболиты. Из-за цикличности их появления, а не из-за постоянного присутствия, как у мужчин, объясняется низкая заболеваемость раком мочевого пузыря у женщин. И, наконец, третья гипотеза связана с высокой частотой сопутствующих заболеваний мочеполовой системы, приводящих к синдрому инфравезикальной обструкции и способствующих застою мочи, вследствие чего увеличивается экспозиция действия и экзогенных и эндогенных канцерогенов, что и способствует возникновению опухолей мочевого пузыря [14, 26, 27].

Отношение к возрасту пациента в литературе остается противоречивым. По одним данным [18] лечение у пожилых больных более эффективно, т.к. у пожилых рак мочевого пузыря в большинстве случаев высоко- или умеренно дифференцированный. Другие исследователи [6, 10]

отмечают, что у лиц пожилого и старческого возраста проведение радикального лечения сопряжено с трудностями, обусловленными сопутствующей соматической патологией. Большинство же авторов полагают, что у пациентов моложе 30 лет прогноз благоприятен, а у лиц старше 65 лет повышается риск развития опухолевой прогрессии, возникновения рецидива и смерти [24].

По мнению многих исследователей рак мочевого пузыря является генетически детерминированным заболеванием. Так, семейный рак возникает в последовательных поколениях кровных родственников и соответствует принципу аутосомно-доминантного наследования [8]. У женщин относительный риск составляет 3,5, у мужчин - 1,7. Фактор генетической предрасположенности относится также и к первично-множественным опухолям. Среди всех больных раком мочевого пузыря первично-множественная опухоль встречается у мужчин в 2% случаев и у женщин в 7,8% случаев [12]. При исследовании первично-множественных опухолей с участием рака мочевого пузыря наиболее часто второй опухолью у мужчин и женщин был рак желудка – 27,4 и 16,2% соответственно. Второй по локализации у мужчин – рак простаты в 15,3%; у женщин – рак шейки матки – в 27,9%.

После иммуносупрессивной терапии рак мочевого пузыря может встречаться в 100 раз чаще. При врожденных и приобретенных иммунодефицитах частота возникновения злокачественных новообразований в некоторых случаях достигает 10-15%.

При наличии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), стриктур уретры, склероза предстательной железы, хронического простатита, контрактур шейки мочевого пузыря, возникает застой мочи и увеличивается экспозиция действия экзогенных и эндогенных канцерогенов на уротелий, способствуя развитию рака мочевого пузыря [12, 14, 26, 27]. Наличие ДГПЖ ускоряет рост опухоли, и результаты лечения при сочетании рака мочевого пузыря и ДГПЖ во многом зависят от выбора правильной тактики [15]. По мнению многих авторов при сочетании рака мочевого пузыря и ДГПЖ проведение больным симультантной операции (одномоментной аденомэктомии и резекции мочевого пузыря) дает лучшие результаты, чем операция в 2 этапа. После симультантной операции по данным различных источников рецидивирование опухоли колеблется от 10 до 35 % [11,16].

Хронические воспалительные заболевания почек и мочевого пузыря, по-видимому, также приводят к развитию рака мочевого пузыря, т.к. способствуют появлению в моче повышенной концентрации бластоогенных метаболитов триптофана [3,19]. Мочекаменная болезнь является риском развития рака мочевого пузыря. Так, у людей, страдающих камнями различных локализаций, появляются клетки 3-4-ой степени злокачественности, исчезающие после удаления камней [12].

В целом существует гипотеза, согласно которой большинство вышеописанных факторов участвуют в патогенезе РМП путем инициации мутаций генов опухолевой прогрессии (например, гена *p21-gas-киназы*) и генов-супрессоров опухолевого роста (*p53* и гена, ассоциированного с ретинобластомой *pRb*) [21].

Известно, что первичная профилактика рака включает ряд направлений: онкогигиеническую, биохимическую, генетическую, иммунобиологическую и эндокринно-возрастную профилактику [13].

Приоритетными направлениями онкогигиенической профилактики рака мочевого пузыря являются:

- борьба с курением: прекращение курения значительно снижает риск возникновения рака мочевого пузыря;
- проведение профилактических мероприятий на канцерогеноопасных предприятиях, в частности, необходимо максимальное устранение или сведение к минимуму профессиональных контактов с нефтепродуктами;
- информирование работающих о потенциальной опасности и мерах ее снижения;
- коррекция питьевого режима, т.е. прием достаточного (не менее 1,5-2,0 л) количества жидкости в сутки;
- устранение привычки передерживать мочу (количество мочеиспусканий не должно быть менее четырех раз в сутки), а также своевременное устранение причин, нарушающих отток мочи из мочевого пузыря;
- коррекция питания, заключающаяся в обеспечении в рационе достаточного количества овощей и фруктов, молока и молочных продуктов;
- недопустимость бесконтрольного, без назначения врача, употребления целого ряда анальгетических и гипотензивных препаратов;
- прекращение употребления в значительных количествах алкоголя, особенно крепких, более 40 градусов, напитков [13].

Биохимическая профилактика рака мочевого пузыря включает снижение активности ферментных систем мочи, участвующих в метаболизме канцерогенов (прием ингибитора 1,4-сахарлактона). Связывание электрофильных продуктов или «конечных» канцерогенов в мочевом пузыре может быть достигнуто применением токоферолов. Нарушение обмена триптофана можно коррегировать, восполняя недостаточность витаминов группы В. Достаточное поступление с пищей или в составе поливитаминов витаминов группы В – один из путей химиопрофилактики рака мочевого пузыря [2].

Исследования подтверждают протективную роль аскорбиновой кислоты. Считается, что с профилактической целью достаточно получать терапевтическую дозу препарата – по 50 мг 2-3 раза в день. Аскорбиновую кислоту целесообразно назначать при лечении воспалительных процессов мочевых путей, т.к. она блокирует реакцию нитрозирования, в результате которой в инфицированном мочевом пузыре могут образовываться канцерогенные N-нитрозосоединения [13].

Противоопухолевый эффект ретиноевой кислоты был продемонстрирован при папилломатозе мочевого пузыря, когда ежедневный пероральный прием препарата привел к полной регрессии у 4 из 16 пациентов, частичной – у 11 [13].

Витамин Е (альфа-токоферол), растворимый в жирах, также рекомендуется для химиопрофилактики рака мочевого пузыря, наряду с такими препаратами, как селен, фенольные антиоксиданты [13]. Обнаружение нарушения обмена триптофана требует проведения мероприятий по биохимической коррекции заболевания. Имеется в виду назначение препаратов, нормализующих обмен этой аминокислоты: витамина РР или никотинамида, пиридоксина и метионина [13].

Генетическая профилактика опухолей мочевого пузыря должна исходить из того, что риск заболевания может быть связан с наследственной предрасположенностью, при этом у женщин риск выше, чем у мужчин.

Иммунобиологическая профилактика заболевания уже давно проводится на бензидиновом производстве в случаях, когда обнаруживались лица со сниженной иммунологической резистентностью или регистрировалось нарушение обмена триптофана [2].

Эндокринно-возрастная профилактика заболевания, в основном, касается женщин, т.к. известно, что метаболизм триптофана у них зависит от взаимодействия

витамина В6 с женскими половыми гормонами. Профилактика заболевания у женщин заключается в выявлении и коррекции ановулярного цикла, рациональной организации труда и отдыха, общеукрепляющих и оздоровительных мероприятиях [13]. В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время мы обладаем уже достаточной информацией, чтобы проводить эффективную первичную профилактику рака мочевого пузыря [13].

Заключение

Прогнозирование развития злокачественных новообразований является в настоящее время приоритетным с позиций современной онкологии. Профилактика развития злокачественных новообразований заключается в выявлении и устранении возможности действия на человека канцерогенных факторов окружающей среды, а также выявлении и использовании возможностей уменьшения опасностей такого воздействия. И поскольку, по литературным данным, влияние экзогенных и эндогенных факторов на дальнейший прогноз течения рака мочевого пузыря во многом противоречиво, мы предполагаем в ходе нашего исследования более подробно разобраться в данной проблеме.

Список литературы

1. Бульбулян М.А. Профессиональные опухоли мочевого пузыря среди лиц, подвергавшихся воздействию канцерогенных аминокислот: эпидемиологии и профилактики // Урология и нефрология. – 1991. – № 4. – С. 12-18.
2. Городилова В.В. Теоретические и клинические аспекты иммунологии опухолей. Кемерово, 1975. – С. 9-59.
3. Жарова Е.И., Сергеева Т.И. Морфологические изменения в мочевом пузыре у мышей, вызванные метаболитами триптофана и тирозина // Вопр. Онкол. – 1976. – Т. 22, № 6. – С. 51.
4. Зимичев А.А., Климентьева М.С. Возникновение рака мочевого пузыря у мужчин и женщин под воздействием эпидемиологических факторов // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 1. – С. 51-53.
5. Зимичев А.А. Влияние некоторых экзогенных факторов на возникновение рака мочевого пузыря // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 2. – С. 93-96.
6. Зимичев А.А. Приоритетность органосохраняющей тактики в лечении инвазивного рака мочевого пузыря // Креативная хирургия и онкология. – 2011. – № 4. – С. 79-82.
7. Матвеев Б.П. Диагностика и лечение онкоурологических заболеваний. М., 1987. – С. 7-12.
8. Михайлов Э.А. Исследование анамнеза курения у больных со злокачественными новообразованиями // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. – Т. 20, № 1. – С. 36-42.
9. Некрасова Л.И. Курение и рак мочевого пузыря в Москве // Южно-российский медицинский журнал. 1998. – № 2. – С. 18-22.

10. Опольский А.Б. Эндоскопические операции на нижних мочевых путях // Четвертая Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ (октябрь 2001 г.): материалы. – М., 2001. – С. 138-140.
11. Палагин П.М. Лечение рака мочевого пузыря // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 2-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ. – Обнинск, 1997. – С. 22-23.
12. Пряничникова М.Б. Эпидемиология рака мочевого пузыря. М., 1995. – 165 с.
13. Пряничникова М.Б. Профилактика рака мочевого пузыря: монография. Самара: ГБОУ ВПО «СамГМУ», 2007.
14. Пытель А.Я. Руководство по клинической урологии. М., 1980.
15. Скрыбин Г.Н., Тимофеев С.А. Трансуретральная электрорезекция при инвазивном раке мочевого пузыря // Урологическая конференция (1998 г.): материалы. – Ростов-на-Дону, 1998. – С. 86-87.
16. Смирнов О.Н. Новые технологии в диагностике рака мочевого пузыря // Четвертая Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ (2001 г.): материалы. – М., 2001. – С. 86-87.
17. Темкин И.С. Опухоли мочевого пузыря, вызванные канцерогенными аминосоединениями. М., 1962.
18. Ткачук В.Н. Ближайшие и отдаленные результаты БЦЖ-профилактики рецидивов рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции // Урология и нефрология. – 1997. – № 9. – С. 23-25.
19. Черкасс Л.А. Триптофан и его метаболиты и канцерогенез // Вопросы питания. – 1966. – № 2. – С. 15-24.
20. Чиссов В.И. Онкология. Клинические рекомендации. М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 638 с.
21. Bhatt J., Cowan N., Protheroe A., Crew J. Recent advances in urinary bladder cancer detection. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 Jul;12(7):929-39. doi: 10.1586/era.12.73.
22. Boffetta P., Tobacco P. Smoking and risk of bladder cancer // *Scand. J. Urol. Nephrol Suppl.* – 2008. – № 218. – P. 45-54.
23. Brennan P. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies // *Int J Cancer.* – 2000. – Vol. 86, № 2. – P. 289-294.
24. Briggs N.C., Young T.B., Gilchrist K.W. et al. Age as a predictor of an aggressive clinical course for superficial bladder cancer in men // *Cancer.* – 1992. – Vol. 69, № 6. – P. 1445-1451.
25. Chen Y.C. Interaction between environmental tobacco smoke and arsenic methylation ability on the risk of bladder cancer // *Cancer Causes Control.* – 2005. – Vol. 16, № 2. – P. 75-81.
26. Daher N., Aborachid H. et al. Cell-specific regulation of TRBP1 promoter by NF- κ B transcription factor // *Ann. Urol.* – 1989. – Vol. 23. – P. 275-280.
27. Das S., Amar A.D. Imaging in the Diagnosis, Staging, and Follow-Up of Cancer of the Urinary Bladder // *J. Urol.* – 1986. – Vol. 136. – P. 1013-1014.
28. Donato F., Boffetta P. et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men // *Eur. J. Epidemiol.* – 1997. Vol. 13, № 7. – С. 795-800.
29. Engelman U. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms // *Aktuelle Urol.* – 1982. – Bd. 13. – S. 101.