

На правах рукописи

Гильманова Рита Фларидовна

**Оценка диагностической значимости ассоциаций оптических маркеров
у больных немышечно–инвазивным раком мочевого пузыря**

3.1.13. – Урология и андрология

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Академик РАН, профессор

Павлов Валентин Николаевич

Научный консультант:

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Иванов Сергей Анатольевич

Официальные оппоненты:

Мартов Алексей Георгиевич - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Государственная клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий отделением урологии.

Стрельцова Ольга Сергеевна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры урологии им. Е.В.Шахова.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «26» ноября 2022 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.004.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.bashgmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Хасанова Гузэль Миргасимовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Разработка новых и усовершенствование существующих методов и технологий диагностики рака мочевого пузыря является одним из приоритетных направлений современной урологии. Повышенный интерес к данной проблеме обусловлен ежегодным увеличением показателя заболеваемости.

В структуре онкологической заболеваемости населения России рак мочевого пузыря занимает 9 место среди мужчин и 16 – среди женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. Прирост заболеваемости для обоих полов за последние 10 лет составил 28,3 %. Стандартизованный показатель смертности для мужчин и женщин составил 4,7 и 0,5 соответственно (Каприн А.Д. и др., 2020).

Рак мочевого пузыря является агрессивным и часто рецидивирующим заболеванием. Эффективность лечения, как правило, зависит от следующих факторов: раннего выявления опухоли, выявления опухоли на неинвазивной стадии, радикальности оперативного вмешательства (Белякова Л.И. и др., 2021). Улучшение методов диагностики позволяет раньше начать эффективное лечение, снизить частоту рецидивов.

Степень разработанности научной темы. На сегодняшний день существует множество молекулярно–генетических маркеров первичного заболевания и рецидива рака мочевого пузыря: FGF, FGFR, VEGF, p53, Ki-67 и др., однако они имеют ряд недостатков: высокий уровень ложноположительных результатов, дороговизна, длительность тестирования, что не позволяет применять их в широкой клинической практике (Михайленко Д.С. и др., 2019; Jebar A.H. et al., 2005; Venyo A. et al., 2010; Moro F.D. et al., 2013; Papadogianni D. et al., 2014; Noel N. et al., 2015).

Среди современных методов, используемых в диагностике онкологических заболеваний, раман–спектроскопия в настоящее время занимает особое место как чувствительный, неразрушающий, не требующий специальной пробоподготовки исследуемого материала, малоинвазивный аналитический метод (Глыбочко П.В. и др., 2009; Moreira L.M. et al., 2008).

Раман–спектроскопия (спектроскопия рассеяния света) является новым методом, способным идентифицировать и характеризовать патологические изменения в тканях человека на клеточном и субклеточном уровнях; он может быть использован для диагностики и обнаружения заболеваний, включая неинвазивный мониторинг ранних изменений в тканях человека, вызванных развитием рака (Тучин В.В., 2005). В последние два десятилетия в научных исследованиях данный метод использовали для *in vitro* и *in vivo* мониторинга и диагностики заболеваний, таких как катаракта, атеросклероз коронарных сосудов, меланомы кожи, патологии костей и зубов (Тучин В.В., 2005). Метод рамановской спектроскопии позволяет определить молекулярный профиль исследуемого материала (Sodo A. et al., 2020).

Проблема разработки новых технологий ранней диагностики рака мочевого пузыря, дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований мочевого пузыря, выявление опухоли на неинвазивной стадии, диагностики рецидива и прогрессии, оценки эффективности лечения, является актуальной задачей. В связи с этим представляется актуальным проведение экспериментально–клинического исследования с целью определения спектральных характеристик инвазивных и неинвазивных форм рака мочевого пузыря, а так же изменений этих характеристик на фоне лечения, с целью оптимизации диагностики и уточнения спектральных характеристик опухоли и выбора оптимальной тактики лечения больных.

Цель исследования. Оценка перспективности использования молекулярных оптических маркеров в определении прогрессии и рецидива немышечно–инвазивного рака мочевого пузыря.

Задачи исследования.

1. Разработать условия морфоспектроскопического исследования и определить оптические маркеры нормальной ткани мочевого пузыря методом раман–спектроскопии.
2. Определить ассоциации оптических маркеров и особенности молекулярного профиля немышечно–инвазивного и мышечно–инвазивного рака мочевого пузыря методом раман–спектроскопии.
3. Определить особенности оптического молекулярного профиля ткани мочевого пузыря у пациентов с немышечно–инвазивным раком на фоне проведения внутривезикулярной БЦЖ–терапии, а также при рецидиве и прогрессии заболевания.
4. Оценить результаты лечения больных немышечно–инвазивным раком мочевого пузыря и выявить характерные изменения оптических маркеров рецидива и мышечной инвазии в процессе лечения.

Научная новизна исследования.

Впервые проведено исследование нормальной ткани мочевого пузыря с определением основных раман–спектроскопических характеристик с последующим анализом полученных спектров при помощи интеллектуальных методов обработки данных.

Впервые определены ассоциации оптических маркеров немышечно–инвазивного и мышечно–инвазивного рака мочевого пузыря: 502 - 730 см⁻¹ – гидроксильный радикал, 725 см⁻¹ – СН-группа аденина, 1031 см⁻¹ – фенилаланин, 1558 см⁻¹ триптофан, 850 см⁻¹, 1250 см⁻¹ – связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина, 494 см⁻¹ – L–аргинин, 589 см⁻¹ – амид–VI, 639 см⁻¹ – L–тирозин, 1654 см⁻¹ – амид–I и α–спираль.

Впервые определены оптические маркеры, ассоциированные с рецидивом рака мочевого пузыря и мышечно-инвазивной прогрессией: 725 см⁻¹ – гипоксантин, 1328 см⁻¹ – основания ДНК/РНК, 1455 см⁻¹ – дезоксирибоза, 1558 см⁻¹ – триптофан.

Впервые с помощью метода раман-спектроскопии определены клинически значимые ассоциации оптических маркеров нормальной ткани мочевого пузыря, немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

Практическая значимость. Совокупность полученных в данном исследовании данных может являться основой для создания модели оптической дифференцировки нормальной и патологически измененной ткани при раке мочевого пузыря на ранних стадиях. В перспективе метод может применяться в режиме реального времени для оценки прогрессии опухоли по T (классификация TNM) и степени ее дифференцировки по градации G.

Методология и методы исследования. В диссертационной работе использован системный подход, основанный на доказательной базе, применяемой в медицине. Составленный план выполнения этапов работ согласуется с целями и задачами данного исследования, с использованием клинических, лабораторных, клинико-статистических методов. Методологическая база исследования включает общенаучные (анализ, синтез и индукция), частные научные (описание, измерение, сравнение) методы. Статистическая обработка данных выполнена с помощью Microsoft Excel 7.0, LabSpec6 и Spectragryph. Все полученные количественные, анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны с помощью метода вариационной статистики.

Основные положения, выносимые на защиту.

- 1) Нормальная ткань мочевого пузыря характеризуется пиками, ассоциированными с нуклеиновыми кислотами, β-D-глюкопиранозой, липидами, коллагеном, белками.
- 2) Морфоспектроскопический паттерн немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря ассоциируется пиками гидроксильного радикала, фенилаланина, липидов и белков, при этом паттерны, ассоциирующиеся с коллагеном, комплексами жирных кислот представлены пиками низкой интенсивности.
- 3) Пики, ассоциированные с гипоксантином, основаниями ДНК/РНК, дезоксирибозой, триптофаном, характерны для немышечно-инвазивного и мышечно-инвазивного рака и могут свидетельствовать о рецидиве опухоли и прогрессии.

Степень достоверности и апробация работы. Статистическая обработка полученных результатов в данном исследовании позволяет сделать заключение, что полученные данные являются достоверными. Программа исследования и набор метода полностью соответствует целям и задачам исследования. Полнота и глубина материала в достаточной мере обосновывают выводы и предложения, вытекающие из полученных автором результатов и

отвечающие на поставленные в диссертации задачи. Научные положения, выводы и рекомендации четко обоснованы, логично вытекают из данных полученных автором. В исследовании использован достаточный объем литературных источников, в том числе и зарубежных. В результате фундаментальных исследований внесен вклад в изучение оптических маркеров рака мочевого пузыря. Достоверность проведенных исследований подтверждена актом проверки первичной документации (от 22.04.22) на основании приказа ректора ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация диссертации состоялась на заседании Проблемной комиссии « Урология» и кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Основные результаты диссертационной работы представлены на: XIII Международном Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 2018), Congress on Urological Cancers (EMUC19) (Vienna (Austria), 2019), Научно-практической конференции «Актуальные проблемы в урологии» (Москва, 2019), 26th Meeting of the EAU Section of Urological Research: In collaboration with the Society for Basic Urologic Research and the EAU Section of Uro-pathology (Vienna (Austria), 2019), Application of raman-spectroscopy in the diagnosis of bladder cancer in-vitro, XV Международном Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 2020), 1-st International Conference of Asian Oncology Society (Manila (Philippines), 2020), VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи (Санкт-Петербург, 2021), X Международном Конгрессе "Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика" (Москва, 2021), IV Международном Форуме онкологии и радиотерапии (Москва, 2021), V Юбилейном Невском урологическом форуме (Санкт-Петербург, 2022), Конкурсе молодых ученых в рамках XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казахстан, 2022).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в непосредственном участии во всех этапах процесса. Автором проведен углубленный анализ отечественной и зарубежной научной литературы, проведены экспериментальные исследования, клиническое обследование, хирургическое лечение и динамическое наблюдение больных с диагнозом рак мочевого пузыря. Личный вклад автора также состоит в непосредственном участии во всех этапах подготовки диссертационного исследования, в планировании научной работы статистической обработке с описанием полученных результатов, публикации статей и тезисов, написании и оформлении рукописи диссертации.

Сведения о публикациях по теме диссертации. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 23 печатных работах, в том числе 8 публикаций в журналах,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Областью исследования научной работы является разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний, в том числе онкоурологических заболеваний. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 3.1.13 – «Урология и андрология».

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 114 страницах и иллюстрирована 36 рисунком и 21 таблицами. Библиографический указатель содержит 111 литературных источников, из которых 28 – отечественных и 83 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материал и методы исследования. Для проведения исследования нами был изучен материал, полученный у 150 больных раком мочевого пузыря (из них мужчин – 135, женщин – 15), без отдаленных метастазов, находившихся на обследовании и лечении в урологическом отделении Клиники БГМУ и 23 образца условно нормальной ткани мочевого пузыря (Таблица 1, Рисунок 1, 2).

Таблица 1 – Количество образцов мочевого пузыря, собранных для исследования, и раман-спектры, связанные с каждой группой патологии

	Нормальная ткань мочевого пузыря	Мышечно-инвазивный рак	Немышечно-инвазивный рак
Образцы	23	23	127
Спектры	460	460	2540

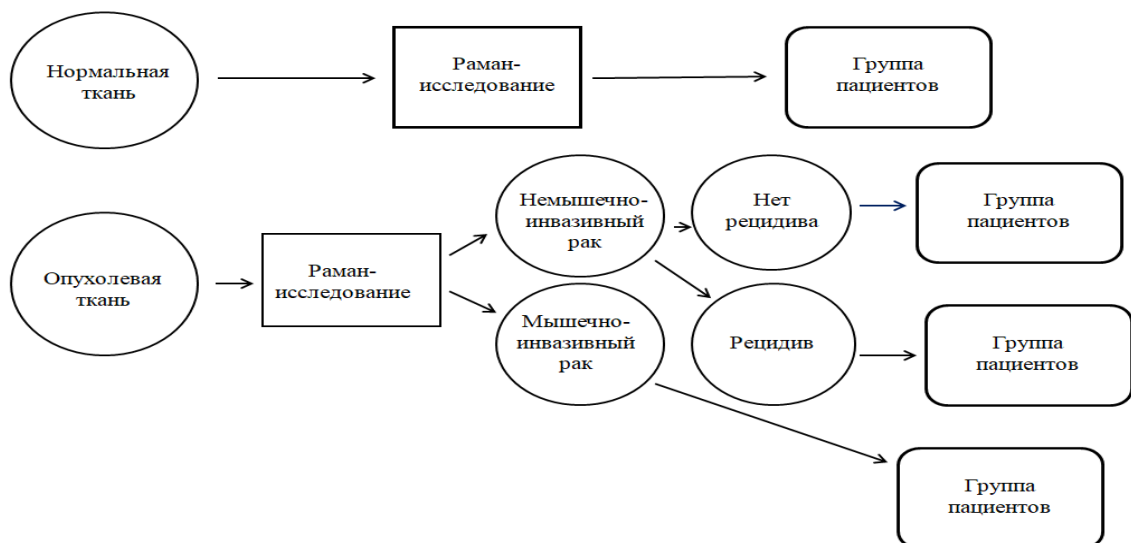


Рисунок 1 – Алгоритм формирования групп пациентов.

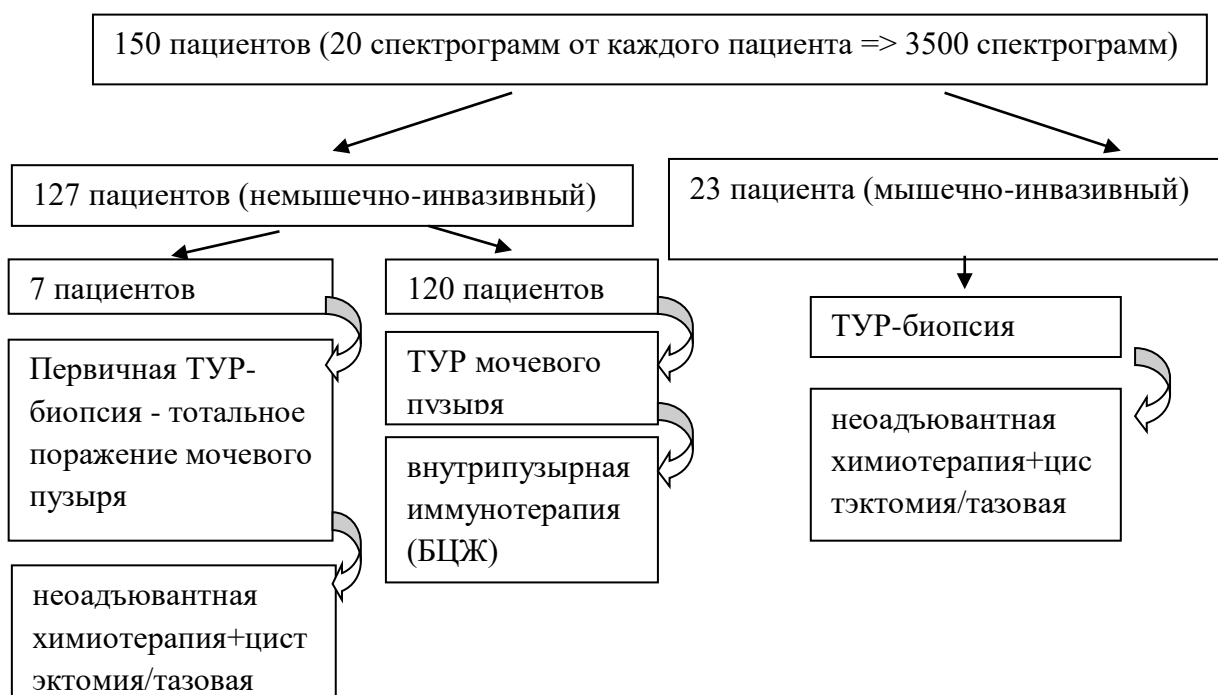


Рисунок 2 - Количество пациентов, вошедших в исследование. Их распределение по группам.

Всем пациентам была выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Был отобран образец ткани размерами 10 x 10 x 10 мм. Без дополнительной пробоподготовки материалы были доставлены в течение двух часов после завершения операции в лабораторию оптической спектроскопии. От материала каждого пациента на раман-спектрометре было получено 20 спектрограмм, что составляет около 3500 раман-спектрограмм.

Для обработки и анализа полученных спектрограмм нами были использованы интеллектуальные методы анализа данных - метод главных компонент (PCA), линейный дискриминантный анализ (LDA), искусственная нейронная сеть (ANN), логистический регрессионный анализ (LRA) или их комбинацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Результаты спектроскопического исследования образцов нормальной ткани мочевого пузыря.

Для получения результатов нормальной ткани мочевого пузыря нами была сформирована группа пациентов, которые поступили в урологическое отделение с незначимыми изменениями слизистой мочевого пузыря при следующих клинических ситуациях: при реконструктивных оперативных вмешательствах при стенозе нижней трети мочеточника, при отошедшем камне почки. По результатам исследования раман-спектры образцов нормальной ткани мочевого пузыря (n=23) имеют характерные особенности в виде набора пиков в диапазоне от 502 до 3380 см⁻¹ (Рисунок 3, 4).

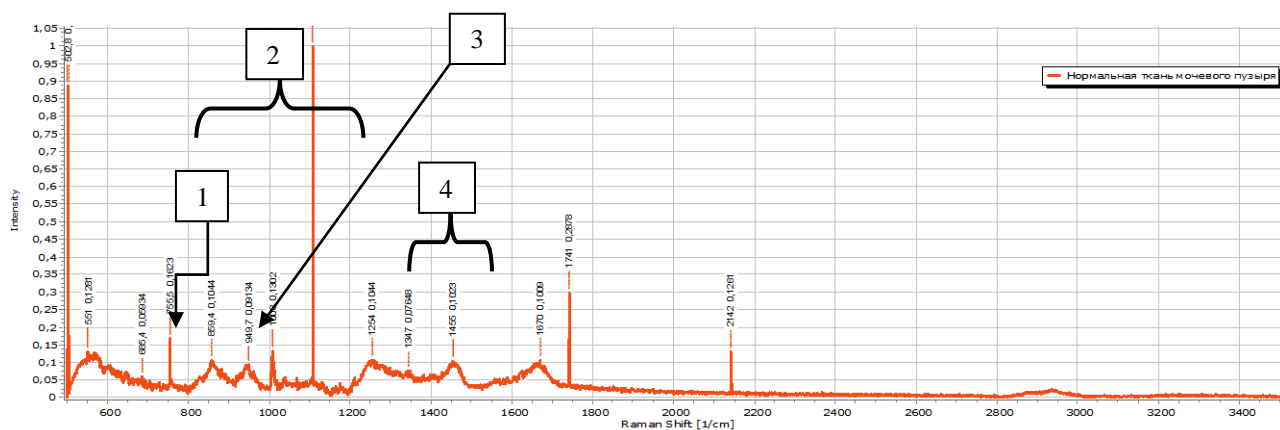


Рисунок 3 – Спектрограмма нормальной ткани мочевого пузыря Пациента А, 54 лет: Диагноз: Стеноз нижней трети правого мочеточника. Ассоциации пиков: 1 - коллаген, 2 – нуклеиновые кислоты, 3 - полисахариды, 4 – липиды.

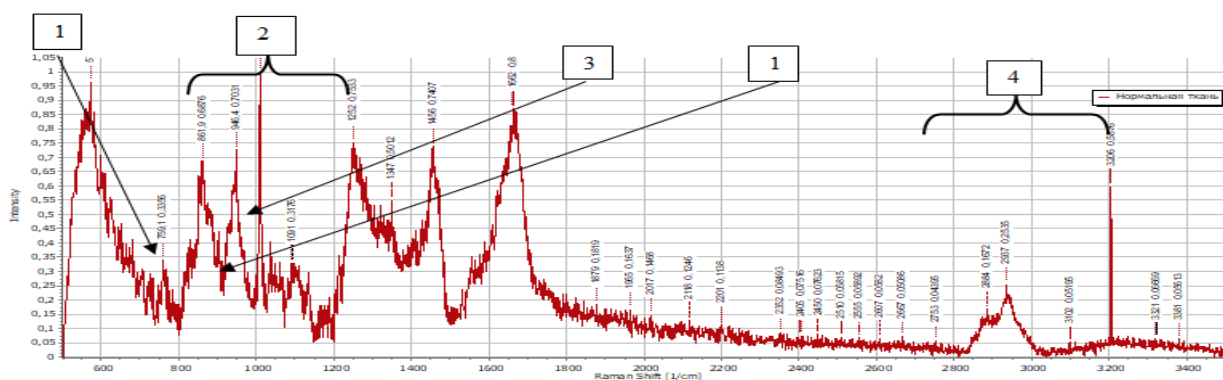


Рисунок 4 – Спектрограмма нормальной ткани мочевого пузыря Пациента Б, 62 лет: Диагноз: Стеноз нижней трети правого мочеточника. Ассоциации пиков: 1 - коллаген, 2 – нуклеиновые кислоты, 3 - β -D-глюкопираноза, 4 - CH_2 -группа.

Положительные пики у Пациента А были выявлены в диапазонах от 502 до 550 см^{-1} , 755 – 860 см^{-1} (белки, полисахариды, коллаген), 1008 – 1245 см^{-1} (гликозидная связь), 1455 – 2140 см^{-1} , отрицательные пики были выявлены в диапазонах 645–740 см^{-1} , 950 – 1000 см^{-1} . Положительные пики у Пациента Б были выявлены в диапазонах от 570 до 2200 см^{-1} (белки, полисахариды, коллаген), 2884 – 3206 см^{-1} (характерны для C–H колебаний липидов), отрицательные пики были выявлены в диапазонах 2352–2667 см^{-1} (белки), 3320 – 3380 см^{-1} (O–N колебания). Наиболее варибельными и значимыми пиками являются пики в области нуклеиновых кислот (1297–1284 см^{-1} , 1207–1193 см^{-1} и 1124–1111 см^{-1}), β -D-глюкопиранозы (989 см^{-1}), липидов (1456–1428 см^{-1} , 1065–1047 см^{-1} (C–C связь), 2884 – 3206 см^{-1} (CH_2 группа)), гидроксипролина (коллагена) – 875 см^{-1} , коллагена ((C–C-связь пролина) 729 см^{-1})), белков (1248–1213 см^{-1} , 775–502 см^{-1}), полисахаридов (840 см^{-1}), гликозидной связи (1104 см^{-1}) (Таблица 2).

Таблица 2 – Наиболее значимые оптические маркеры молекулярного профиля нормальной ткани мочевого пузыря

Рамановский пик	Значение
1297–1284 см^{-1}	Нуклеиновые кислоты
1207–1193 см^{-1}	Нуклеиновые кислоты
1124–1111 см^{-1}	Нуклеиновые кислоты
1456–1428 см^{-1}	Липиды
1060–1047 см^{-1}	Липиды
2884 – 3206 см^{-1}	С–Н колебаний липидов
1248–1213 см^{-1}	Белки
775–502 см^{-1}	Белки
875 см^{-1} , 729 см^{-1}	Гидроксипролин (коллаген)
840 см^{-1}	полисахариды
989 см^{-1}	β -D-глюкопираноза
1104 см^{-1}	гликозидная связь

Использованная методика позволяет стандартизировать показатели рамановских пиков нормальной ткани мочевого пузыря – они легко воспроизводимы, стабильны. Таким образом, нами были выявлены наиболее стабильные спектральные характеристики молекулярного профиля нормальной ткани мочевого пузыря.

Результаты лечения больных немышечно–инвазивным раком мочевого пузыря и определение оптических маркеров опухолевой ткани.

Больные, поступившие в урологическое отделение, с диагнозом немышечно–инвазивный рак сформировали группу из 127 пациентов. Всем пациентам была выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Из них у 7 пациентов было выявлено тотальное поражение мочевого пузыря – данные пациенты были переведены в группу пациентов с мышечно–инвазивным раком. Таким образом, основную группу составили 120 пациентов.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря после гистологического подтверждения диагноза пациентам был проведен курс внутривезикулярной БЦЖ–терапии (еженедельно, в течение 6 недель) с поддерживающим курсом (ежемесячно на протяжении 1 года), через 3 месяца после первичного ТУР – повторный ТУР с забором материала с послеоперационного рубца+раман–исследование.

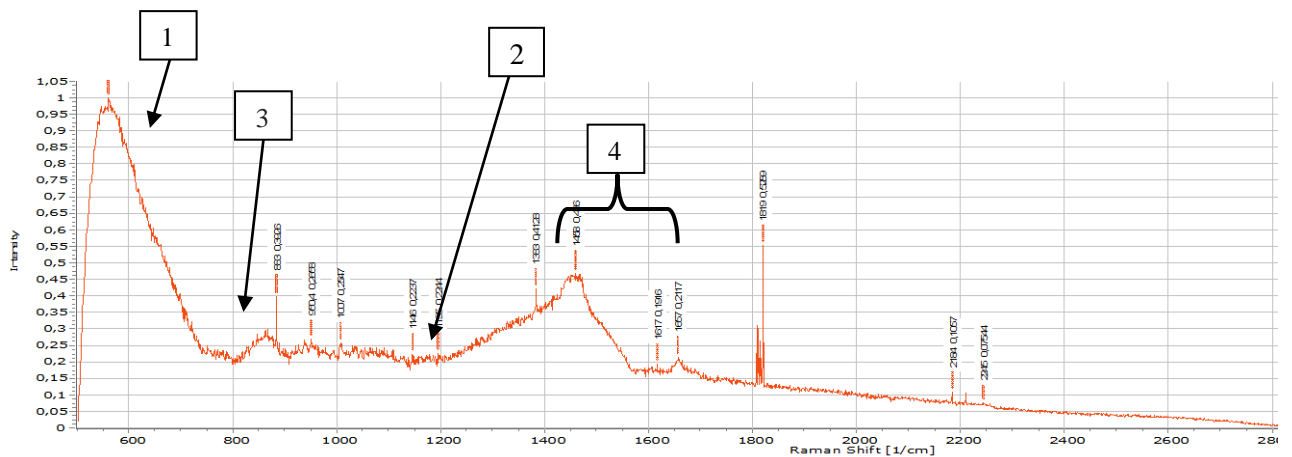


Рисунок 5 – Спектрограмма первичной опухоли больного Пациента В, 53 года, с диагнозом: Немышечно–инвазивный рак мочевого пузыря T1G1 после ТУР мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1- гидроксильный радикал, 2 - фенилаланин, 3 - СН группа аденина, 4 – липиды.

Положительные пики немышечно–инвазивного рака степени дифференцировки G1 отмечаются в диапазоне спектров от 566 до 3460,5 см⁻¹: от 560 до 730 см⁻¹ – гидроксильный радикал, 850 см⁻¹ и 1250 см⁻¹ (связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450 – 1660 см⁻¹ (α–спираль, С = С–связь липидов), 989 см⁻¹ (β–D–глюкопираноза), отмечается снижение интенсивности пиков, характерных для коллагена (820 см⁻¹ (коллаген 1 типа)), комплексов жирных кислот (Рисунок 5).

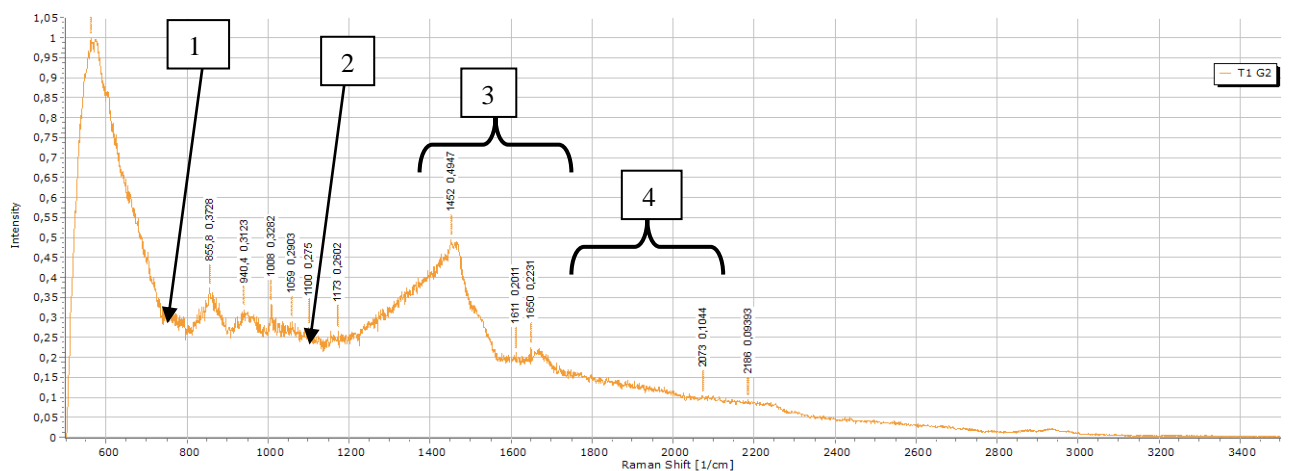


Рисунок 6 – Спектрограмма первичной опухоли Пациента Д, 57 лет, с диагнозом: Немышечно–инвазивный рак мочевого пузыря T1G2 после ТУР мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1 – гидроксильный радикал, 2 - фенилаланин, 3 – С=С – связь, 4 - белки.

Положительные пики, характерные для немышечно–инвазивного рака, степени дифференцировки G2 отмечаются в диапазоне спектров от 530 до 3200 см⁻¹: от 560 до 730 см⁻¹ – гидроксильный радикал; 755 – 860 см⁻¹ (белки, полисахариды, коллаген), 1008 – 1245 см⁻¹ (гликозидная связь), с 805 до 1100 см⁻¹ – наличие нуклеиновых кислот (фенилаланин, триптофан), от 1230 до 2300 см⁻¹ – белки, 1100 см⁻¹ (комплекс жирных кислот), 850 см⁻¹ и 1250 см⁻¹ (связь С–NH₂), 1450 – 1660 см⁻¹ (α–спираль, С = С–связь липидов), 989 см⁻¹ (β–D–

глюкопираноза), отмечается снижение интенсивности пика коллагена (820 см^{-1} (коллаген 1 типа)), пика комплексов жирных кислот (Рисунок 6).

Пики, характерные для немышечно-инвазивного рака, степени дифференцировки G3 отмечаются в диапазоне спектров от $502,87$ до 3460 см^{-1} . Ассоциации пиков: от 560 до 730 см^{-1} – гидроксильный радикал; $755 - 860\text{ см}^{-1}$ (белки, полисахариды, коллаген), $1008 - 1245\text{ см}^{-1}$ (гликозидная связь) – соответствуют пикам нормальной ткани мочевого пузыря; от 1230 до 2300 см^{-1} – белки, 1100 см^{-1} (комплекс жирных кислот), 850 см^{-1} и 1250 см^{-1} (связь C-NH_2 в молекулах аденина, гуанина и цитозина), $1450 - 1660\text{ см}^{-1}$ (α -спираль, $\text{C}=\text{C}$ -связь липидов), 989 см^{-1} (β -D-глюкопираноза), амид-VI (589 см^{-1}), L-тирозин (639 см^{-1}), амид-I и α -спираль (1654 см^{-1}) (Рисунок 7).

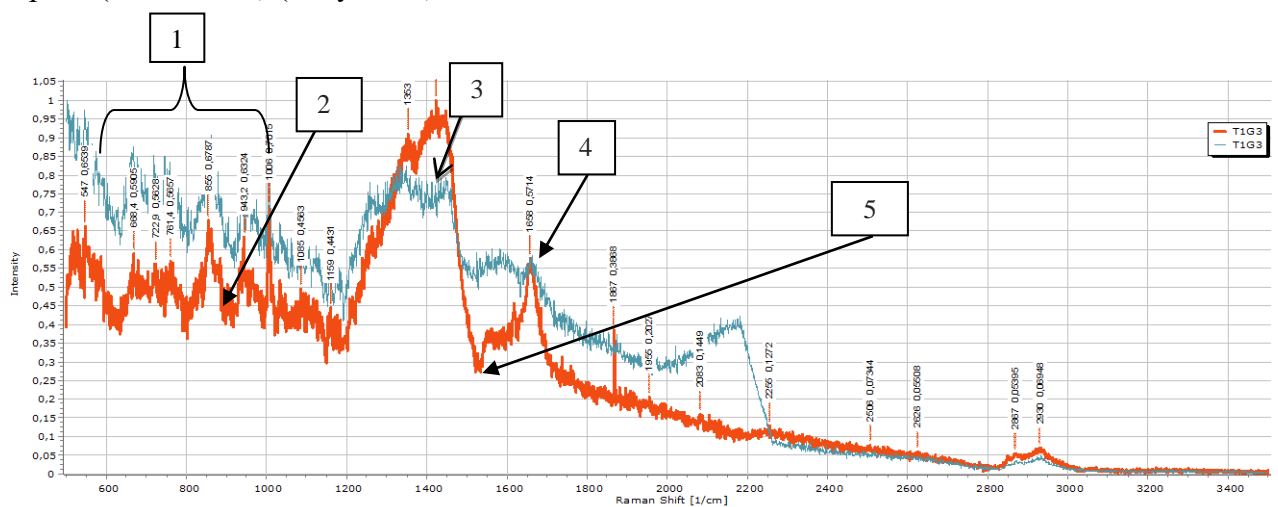


Рисунок 7 – Спектрограмма первичной опухоли Пациента К, 49 лет, с диагнозом: Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря T1G3 после ТУР мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1 - гидроксильный радикал, 2 – коллаген, 3 – белки, 4 - амид-I, 5 - комплексы жирных кислот.

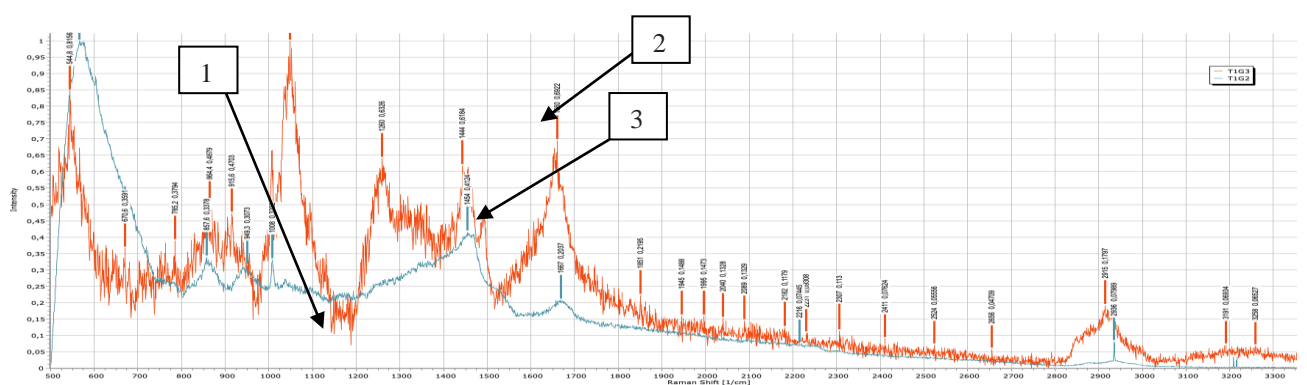


Рисунок 8 – Корреляция интенсивности раман-спектров в зависимости от степени дифференцировки, сравнение T1G2 и T1G3. Красный спектр: Пациент П, 64 года, диагноз: Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря T1G3 (отмечаются более высокие интенсивности пиков по сравнению с T1G2 в диапазонах, характерных для амид-I и α -спирали, триптофана, низкие интенсивности пиков, характерных для комплекса жирных кислот). Синий спектр: Пациент У, 62 лет, диагноз: Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря T1G2. Ассоциации пиков: 1 - комплексы жирных кислот, 2 – амид-I и α -спираль, 3 – триптофан.

Анализ рамановских пиков немышечно-инвазивного рака показал, что интенсивность пиков рамановских спектров низкодифференцированного рака мочевого пузыря имеют высокую интенсивность пиков. Отмечается увеличение интенсивности пиков от G1 к G3 (Рисунок 8).

Спектральный анализ немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря характеризуется наличием рамановских пиков, характерных для гидроксильного радикала (502 до 730 см^{-1}), 725 см^{-1} (СН-группе аденина), триптофана, фенилаланина (1031 см^{-1}), связь С-NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина (850 см^{-1} , 1250 см^{-1}), β -D-глюкопиранозы (989 см^{-1}), α -спираль, С = С-связи липидов (1450 –1660 см^{-1}), снижение интенсивности пика коллагена (820 см^{-1} (коллаген 1 типа)), пиков комплексов жирных кислот (1100 см^{-1}). Выявлено, что спектры немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря совпадают со спектрами нормальной ткани мочевого пузыря по значениям пиков, характерных для коллагена (820 см^{-1}), для комплексов жирных кислот (1100 см^{-1}), но низкой интенсивностью (Таблица 3).

Таблица 3 – Наиболее значимые оптические маркеры молекулярного профиля немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Рамановский пик	Значение
502 до 730 см^{-1}	гидроксильный радикал
1031 см^{-1}	фенилаланин
1558 см^{-1}	триптофан
725 см^{-1}	СН-группа аденина
850 см^{-1} и 1250 см^{-1}	связи С-NH ₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина
1450 –1660 см^{-1}	С = С-связи липидов
1450 –1660 см^{-1}	α -спираль
989 см^{-1}	β -D-глюкопираноза

Таким образом, исследование раман-спектров является перспективным методом диагностики немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, показывая достаточно высокий процент чувствительности его определения.

Результаты лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря и определение оптических маркеров.

Прогрессия немышечно-инвазивного рака в мышечно-инвазивный рак может быть связана теоретически с изменением молекулярного профиля опухоли в связи с вовлечением в процесс мышечной ткани. Для подтверждения данной гипотезы нами было проведено исследование молекулярного профиля методом рамановской спектроскопии пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря с целью сопоставления группы больных с

мышечно–инвазивным раком с группой больных неммышечно–инвазивным раком, у которых на фоне БЦЖ–терапии был выявлен рецидив.

Больные, поступившие в урологическое отделение с диагнозом мышечно–инвазивный рак, сформировали группу из 23 пациентов. Средний возраст больных составил 63 года. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

В данной группе пациентам была проведена ТУР–биопсия опухоли мочевого пузыря с проведением раман–спектроскопии послеоперационного материала.

Спектральный анализ мышечно–инвазивного рака мочевого пузыря характеризуется наличием рамановских пиков, характерных для гидроксильного радикала (503 до 830 см^{-1}), 725 см^{-1} (СН–группа аденина), нуклеиновых кислот (815 до 1480 см^{-1}), фенилаланина (1031 см^{-1}), белков (1230 до 2370 см^{-1}), α –спираль, С = С–связи липидов (1450 – 1660 см^{-1}), L–аргинин (494 см^{-1}), амид–VI (589 см^{-1}), L–тирозин (639 см^{-1}), амид–I и α –спираль (1654 см^{-1}). Выявлены сниженные интенсивности пиков, характерных для коллагена (933 см^{-1} , 1035 см^{-1} , 1401 см^{-1} , 1488 см^{-1}), β –D–глюкопиранозы (989 см^{-1}), гликогена (484 – 490 см^{-1}), СН₂–СН₃–связи молекул коллагена, эластина и фосфолипидов, снижение (в некоторых спектрах исчезновение пиков), характерных для жирных кислот (1100 – 1443 см^{-1}). (Рисунок 9).

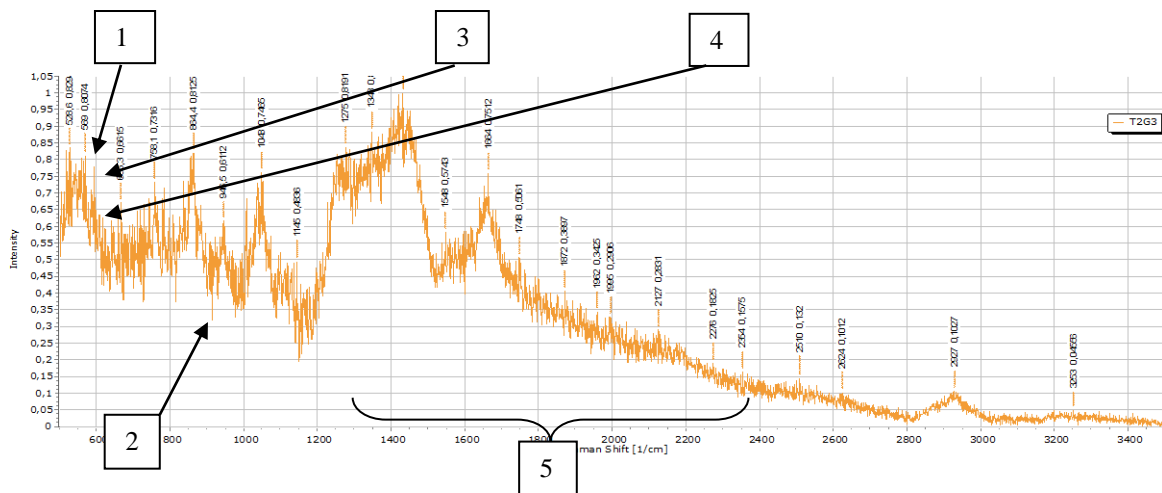


Рисунок 9 – Спектрограмма пациента с мышечно–инвазивным раком. Пациент В., 67 лет, Диагноз: Рак мочевого пузыря T2N0M0G3. Состояние после ТУР–биопсии мочевого пузыря. Ассоциации пиков: 1 - гидроксильный радикал, 2 - комплексы коллагена, 3 - L-аргинин, 4 - L-тирозин, 5 – белки.

Мышечно–инвазивный рак T3G3 характеризуется наличием высоких интенсивностей пиков в диапазоне от 503 до 830 см^{-1} – гидроксильный радикал, 815 до 1480 см^{-1} – наличие нуклеиновых кислот, от 1230 до 2370 см^{-1} – белки, 850 см^{-1} и 1750 см^{-1} (связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450 – 1660 см^{-1} (связь амидов I: С = О белков, α –спираль, С = С–связь липидов). Отрицательные пики выявлены в диапазоне 3050 – 3500 см^{-1} , 2200 – 2800 см^{-1} . Спектрограммы представлены низкими пиками, характерными для коллагена,

СН₂–СН₃–связи молекул коллагена, эластина и фосфолипидов, гликогена (484–490 см⁻¹), снижение (в некоторых спектрах исчезновение пиков), характерных для жирных кислот (1100 – 1443 см⁻¹) (Рисунок 10).

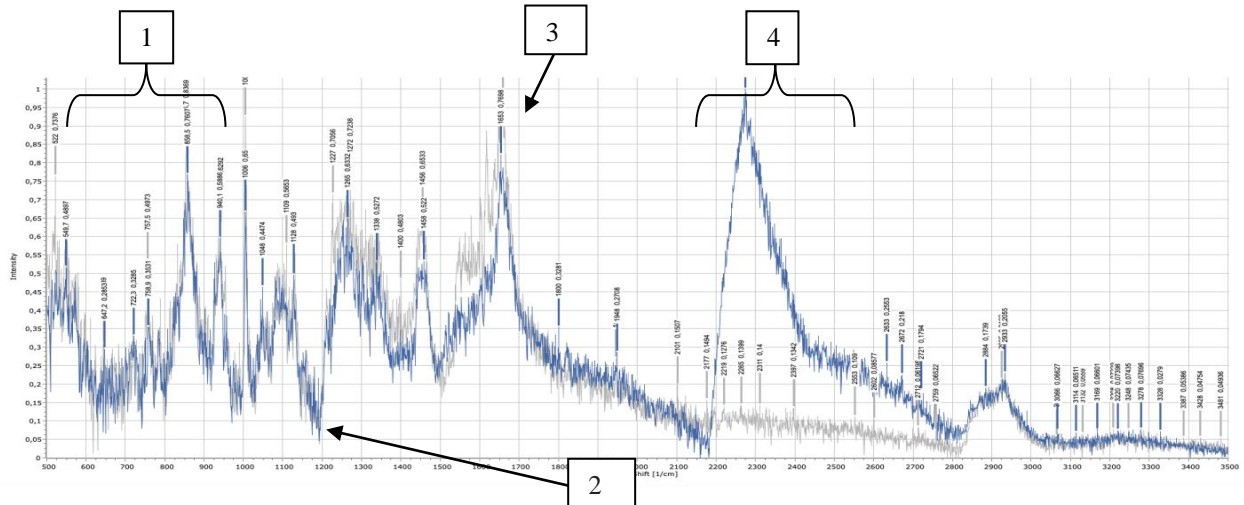


Рисунок 10 – Спектрограмма пациента с мышечно–инвазивным раком. Пациент Д., 51 лет, Диагноз: Рак мочевого пузыря Т3N0M0G3. Состояние после ТУР–биопсии мочевого пузыря. Отмечается высокая интенсивность пиков, ассоциированных с гидроксильным радикалом, связью С–NH₂, белками, низкая интенсивность пиков, характерных для комплексов жирных кислот. Ассоциации пиков: 1 - гидроксильный радикал, 2 - комплексы жирных кислот, 3 - связь С–NH₂, 4 – белки.

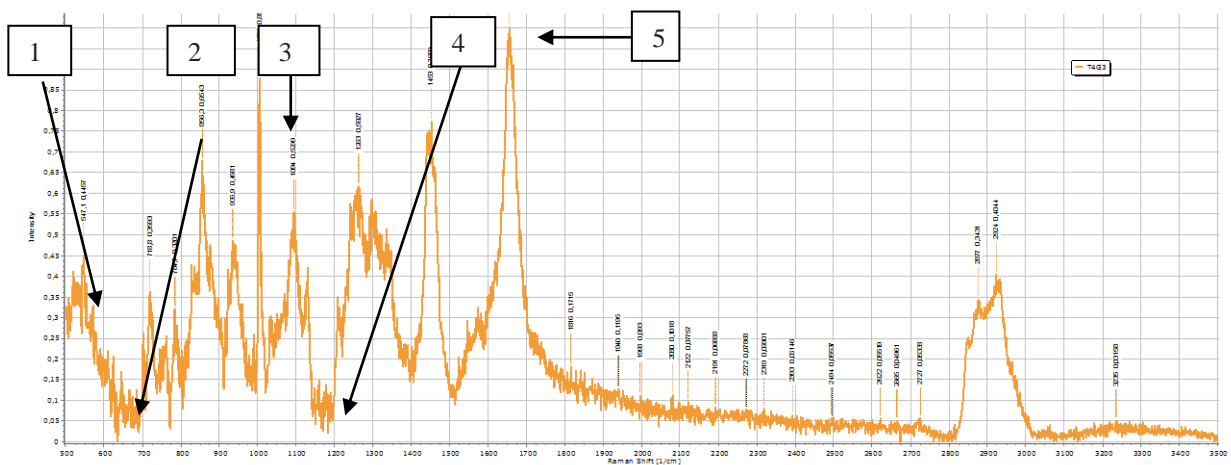


Рисунок 11 –Спектрограмма пациента с мышечно–инвазивным раком мочевого пузыря. Пациент В., 72 года, Диагноз: Рак мочевого пузыря Т4N0M0G3. Состояние после ТУР–биопсии мочевого пузыря. Высокие интенсивности пиков, характерных для фенилаланина, амид–VI, L–тирозина, снижение пика комплексов жирных кислот. Ассоциации пиков: 1 - амид–VI, 2 - L–тирозин, 3 – фенилаланин, 4 - комплексы жирных кислот, 5 - амид-I и α-спирали

Рамановские пики мышечно–инвазивного рака Т4G3 характеризуются наличием высоких интенсивностей пиков в диапазоне от 503 до 830 см⁻¹ – гидроксильный радикал, 815 до 1480 см⁻¹ – нуклеиновые кислоты, 840–850 см⁻¹– лактат, от 1230 до 2370 см⁻¹ – белки, 850 см⁻¹ и 1750 см⁻¹(связь С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450–1660 см⁻¹ (связь

амидов I: C = O белков, α -спираль, C = C-связь липидов). Так же отмечается преобладанием пиков низкой интенсивности, ассоциированных с молекулами коллагена (1035 см^{-1}), гликогена (484–490 см^{-1}), пики, характерные для L-аргинин (494 см^{-1}), амид-VI (589 см^{-1}), L-тирозин (639 см^{-1}), амид-I и α -спираль (1654 см^{-1}) проявляют более интенсивные сигналы комбинационного рассеяния в данной группе, чем в группе немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (Рисунок 11).

Ассоциации пиков мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря представлены пиками большей интенсивности в диапазонах от 503 до 830 см^{-1} – гидроксильного радикала, 815 до 1480 см^{-1} – нуклеиновые кислоты, 840–850 см^{-1} – лактат, от 1230 до 2370 см^{-1} – белки, 850 см^{-1} и 1750 см^{-1} (связь C–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина), 1450 –1660 см^{-1} (связь амидов I: C = O белков, α -спираль, C = C-связь липидов). Так же отмечается преобладанием пиков низкой интенсивности, характерных для молекул коллагена (1035 см^{-1}), гликогена (484–490 см^{-1}), пики, ассоциированные с L-аргинином (494 см^{-1}), амид-VI (589 см^{-1}), L-тирозином (639 см^{-1}), амид-I и α -спираль (1654 см^{-1}) проявляют более интенсивные сигналы комбинационного рассеяния в данной группе, чем в группе немышечно-инвазивного рака (Таблица 4).

Таблица 4 – Наиболее значимые оптические маркеры молекулярного профиля мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Рамановский пик	Значение
503 до 830 см^{-1}	гидроксильный радикал
815 до 1480 см^{-1}	нуклеиновые кислоты
1230 до 2370 см^{-1}	белки
1558 см^{-1}	триптофан
1031 см^{-1}	фенилаланин
850 см^{-1} и 1250 см^{-1}	связи C–NH ₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина
1450 –1660 см^{-1}	C = C-связи липидов
1450 –1660 см^{-1}	α -спираль
820 см^{-1}	Коллаген (снижение пиков)
494 см^{-1}	L-аргинин
589 см^{-1}	амид-VI
639 см^{-1}	L-тирозин
1654 см^{-1}	амид-I и α -спираль

Мы можем гипотетически говорить о том, что для мышечно-инвазивной прогрессии вышеперечисленные пики могут быть характерными маркерами, и их раннее выявление у

больных в группе немышечно–инвазивного рака может быть применено в качестве диагностики мышечно–инвазивной прогрессии и рецидива.

Результаты исследования оптических маркеров при рецидивном и не рецидивном раке мочевого пузыря.

В процессе динамического наблюдения на фоне проводимого лечения были выявлены пациенты с рецидивом опухоли рака мочевого пузыря. Данные пациенты сформировали отдельную исследовательскую группу.

В динамике на фоне внутрипузырной терапии через три месяца был выявлен местно–распространенный рецидив, поражение регионарных лимфатических лимфоузлов у 5 пациентов, через шесть месяцев – 7 пациентов, через двенадцать месяцев наблюдения – у 6 пациентов. Всего 18 пациентов за период наблюдения, что составляет 15%. Отмечено, что у 5 пациентов (рецидив через три месяца) после первичного оперативного лечения гистология соответствовала T1G1, при этом раман–спектры соответствовали T2G3. Исследованные спектры рецидива опухоли показали гистологическое заключение и раман–спектроскопическое исследование, соответствующие T2G3. Выявлена высокая интенсивность пиков комбинационного рассеяния 725 см^{-1} , 1328 см^{-1} и 1455 см^{-1} , ассоциированных с основаниями нуклеиновых кислот, гипоксантином, основаниями ДНК/РНК и дезоксирибозой, триптофаном.

Через шесть месяцев рецидив и прогрессия были установлены у 7 пациентов, при этом у 2 пациентов после первичного оперативного лечения гистологический тип опухоли соответствовал T1G1, раман–спектры соответствовали T2G1, у 5 пациентов первичный гистологический тип опухоли T1G1, раман–спектры – T2G2. Выявлена высокая интенсивность пиков комбинационного рассеяния 568 см^{-1} , 725 см^{-1} , 1031 см^{-1} , 1328 см^{-1} , 1330 см^{-1} и 1455 см^{-1} , ассоциированных с основаниями нуклеиновых кислот, фенилаланином, триптофаном, гипоксантином, основаниями ДНК/РНК и дезоксирибозой.

Через двенадцать месяцев рецидив и прогрессия были выявлены у 6 пациентов, при этом у 3 пациентов после первичного оперативного лечения гистологический тип опухоли соответствовал T1G1, раман–спектры соответствовали T2G1, у 3 пациентов гистологический тип опухоли после первичного оперативного лечения T1G1, раман–спектры – T2G3. Пациентам в последующем была выполнена неoadьювантная химиотерапия (4 курса GemCis), радикальная цистэктомия. Следовательно, данная группа пациентов изначально имела более высокий риск развития рецидива и прогрессии.

При исследовании спектров немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у пациентов без подтвержденного рецидива рака мочевого пузыря на фоне лечения внутрипузырной БЦЖ-терапии отмечается снижение интенсивности пиков (545 см^{-1} , 730 см^{-1} , 785 см^{-1} , 1050 см^{-1} ,

1259 cm^{-1} , 2230 cm^{-1} , 2306 cm^{-1}), появление пиков, соответствующих пикам нормальной ткани мочевого пузыря (566 cm^{-1} , 857 cm^{-1} , 950 cm^{-1} , 1008 cm^{-1} , 1454 cm^{-1} , 1667 cm^{-1} , 2215 cm^{-1}) (Рисунок 12, 13).

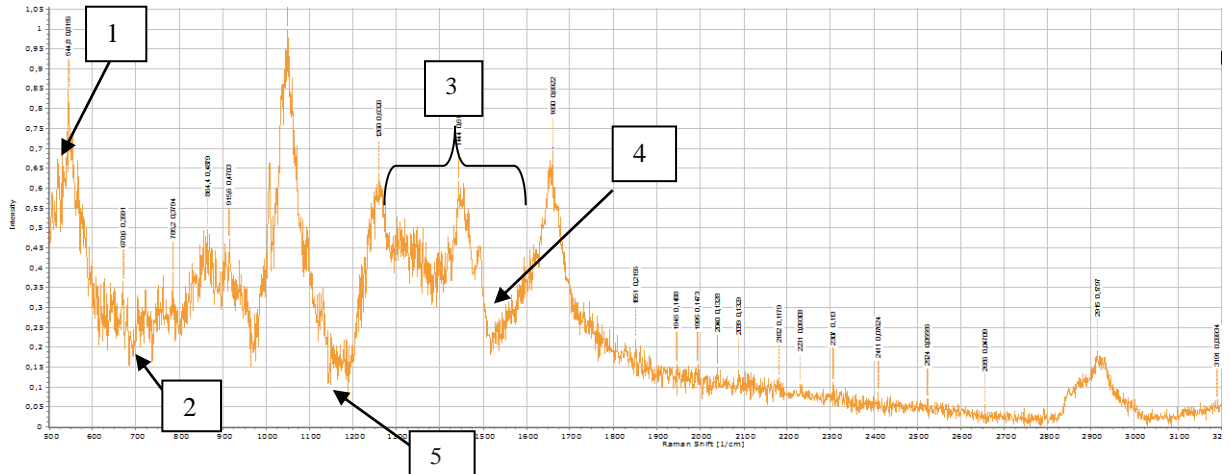


Рисунок 12 – Спектрограмма первичного опухолевого материала. Пациент Е, 48 лет. Диагноз: Рак мочевого пузыря T1N0M0G3 ст 1 гр 3. Ассоциации пиков: 1 - Гидроксильный радикал, 2 – коллаген, 3 - C = C-связи липидов, 4 - триптофан, 5 - Комплексы жирных кислот.

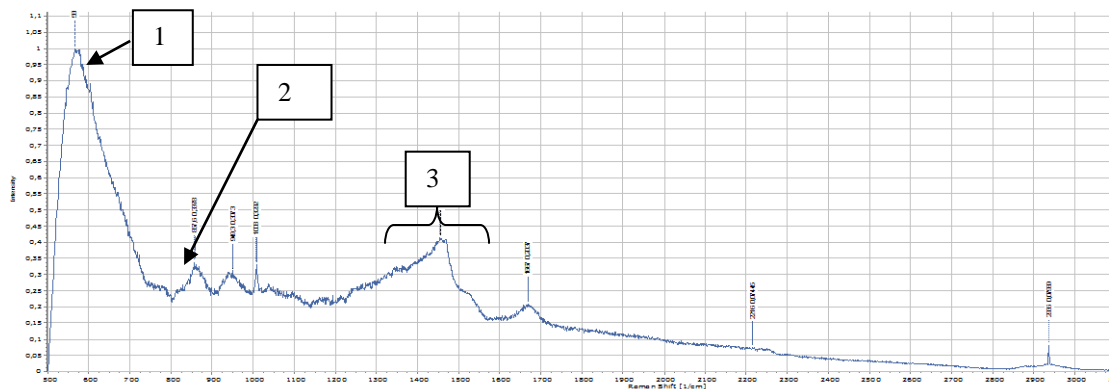


Рисунок 13 – Спектрограмма послеоперационного рубца, полученного после повторной ТУР на фоне БЦЖ-терапии. Гистологически рецидив не был подтвержден. Пациент Е, 48. Диагноз: Рак мочевого пузыря T1N0M0G3 ст 1 гр 3. Сохраняется пик гидроксильного радикала, появление пиков, соответствующих пикам нормальной ткани мочевого пузыря (липидов, коллагена). Ассоциации пиков: 1- гидроксильный радикал, 2 – гидроксипролин, 3 – липиды.

Анализ спектрограммы пациента рецидивным раком мочевого пузыря выявил следующие особенности: появление в структуре спектрограмм пиков, характерных для гипоксантина (1328 cm^{-1}), дезоксирибозы (1455 cm^{-1}), пиков, характерных для триптофана (1558 cm^{-1}), оснований ДНК (725 cm^{-1}). При этом выявлены пики низкой интенсивности, ассоциированные с коллагеном, комплексом жирных кислот (Рисунок 14, 15).

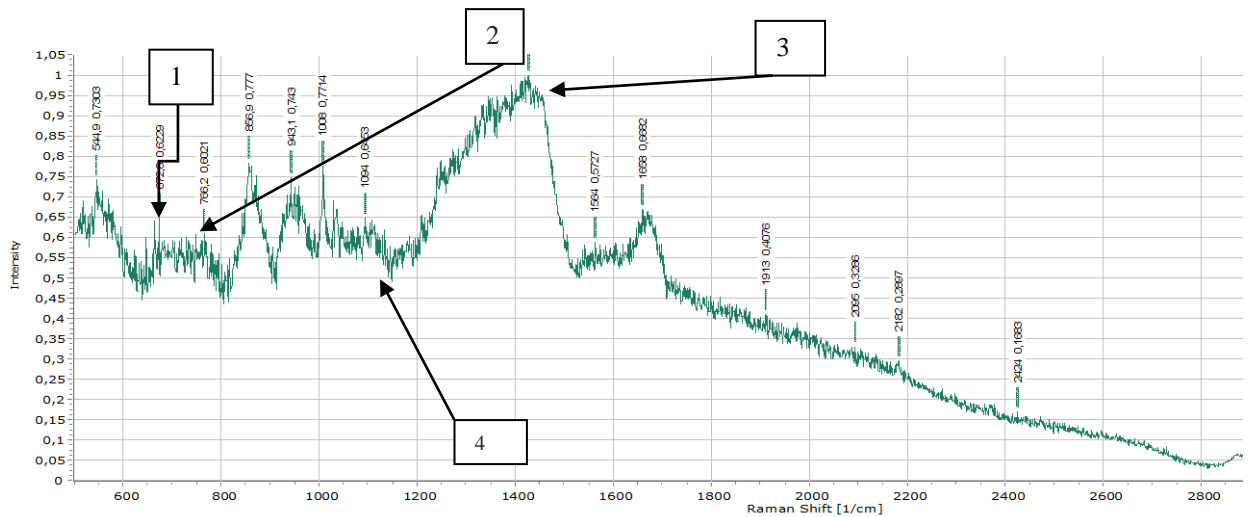


Рисунок 14 – Спектрограмма первичного опухолевого материала. Пациент Т, 53 лет. Диагноз: Рак мочевого пузыря T1N0M0G3 ст 1 гр 3. Низкие пики, характерные для коллагена, комплексов жирных кислот, высокие пики гидроксильного радикала, СН-группы аденина, С = С-связи липидов. Ассоциация пиков: 1 - Гидроксильный радикал, 2 - СН группа аденина, 3 - С = С-связи липидов, 4 - Комплексы жирных кислот.

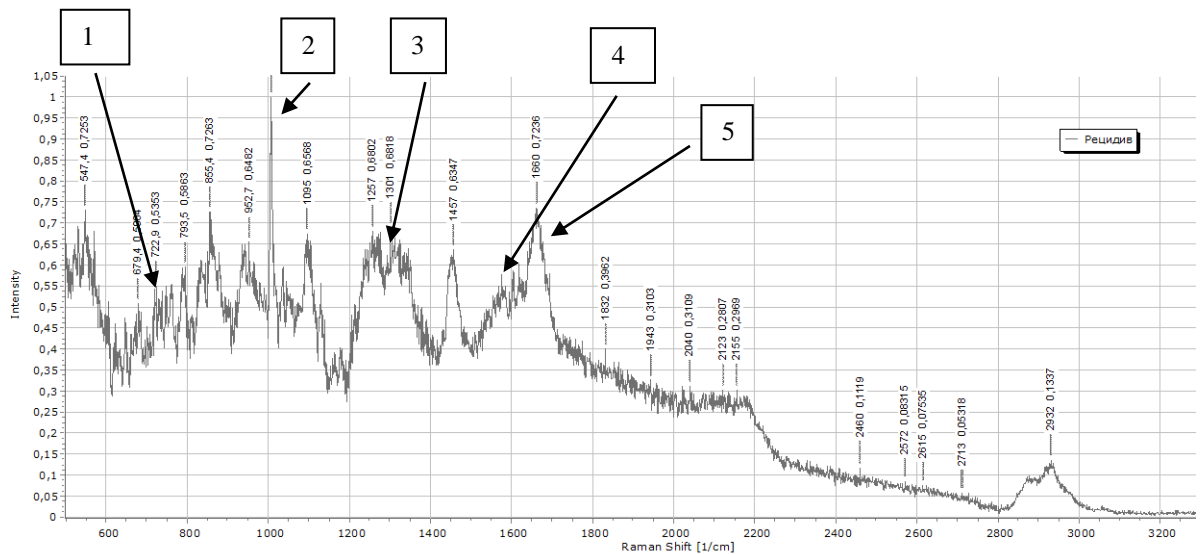


Рисунок 15 – Спектрограмма рубцовой ткани мочевого пузыря. Пациент Т, 53 лет. Диагноз: Рак мочевого пузыря T1N0M0G3. Рецидив. Низкие пики, ассоциированные с коллагеном, комплексом жирных кислот, высокие пики, ассоциированные с гидроксильным радикалом, гипоксантином, фенилаланином, основаниями ДНК, РНК, триптофаном, дезоксирибозой. Ассоциация пиков: 1 - гипоксантин, 2 - фенилаланин, 3 - ДНК, РНК, 4 – Триптофан, 5- Дезоксирибоза.

Данные пики могут быть диагностическими маркерами рецидива и прогрессии (Таблица 5).

Таблица 5 – Оптические маркеры, характерные для рецидива немышечно–инвазивного рака

Рамановский пик	Значение
725 см ⁻¹	С–Н аденина (ДНК)
1328 см ⁻¹	Гипоксантин (РНК)
1455 см ⁻¹	дезоксирибоза
1558 см ⁻¹	триптофан

Таким образом, прогрессия и рецидив характеризуются выявлением пиков, характерных для гипоксантина (1328 см⁻¹), дезоксирибозы (1455 см⁻¹), триптофана (1558 см⁻¹), оснований ДНК (725 см⁻¹), низкой интенсивности пиков, характерных для коллагена, комплексов жирных кислот. Данные пики могут быть диагностическими маркерами рецидива и прогрессии.

ВЫВОДЫ

1) Разработаны условия морфоспектроскопического исследования нормальной ткани мочевого пузыря с определением основных раман–спектроскопических характеристик с последующим анализом полученных спектров при помощи интеллектуальных методов обработки данных. При исследовании нормальной ткани мочевого пузыря детектируются пики, характерные для нуклеиновых кислот, β–D–глюкопиранозы, липидов, коллагена, белков.

2) Морфоспектроскопический профиль немышечно–инвазивного рака мочевого пузыря характеризуется наличием рамановских пиков, ассоциированных с гидроксильным радикалом (502 до 730 см⁻¹), 725 см⁻¹ (СН–группой аденина), фенилаланином (1031 см⁻¹), связью С–NH₂ в молекулах аденина, гуанина и цитозина (850 см⁻¹, 1250 см⁻¹), β–D–глюкопиранозой (989 см⁻¹), α–спираль, С = С–связи липидов (1450–1660 см⁻¹).

3) Морфоспектроскопический профиль мышечно–инвазивного рака мочевого пузыря ассоциируется пиками гидроксильного радикала (502 до 730 см⁻¹), СН–группы аденина (725 см⁻¹), фенилаланина (1031 см⁻¹), L–аргинина (494 см⁻¹), амид–VI (589 см⁻¹), L–тирозина (639 см⁻¹), амид–I и α–спирали (1654 см⁻¹).

4) Определены особенности морфоспектроскопического профиля ткани мочевого пузыря у пациентов с немышечно–инвазивным раком на фоне внутривезикулярной БЦЖ–терапии, а так же при рецидиве и прогрессии заболевания. Пики в области гипоксантина, оснований ДНК/РНК, дезоксирибозы, триптофана ассоциированы с рецидивом и прогрессией опухоли.

5) В мониторинге пациентов с немышечно–инвазивным и мышечно–инвазивным раком мочевого пузыря раман–спектроскопия является перспективным методом раннего выявления рецидива и прогрессии заболевания. Метод позволил ранее диагностировать рецидив рака ориентировочно на 18%, прогрессию заболевания ориентировочно на 12%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Данные, полученные с помощью метода раман-спектроскопии, обладают дополнительной диагностической значимостью и могут быть приняты в расчет при выборе дальнейшей тактики лечения.

Данные раман-спектроскопического исследования обладают достаточной диагностической значимостью и могут быть использованы наряду с результатами лабораторных и инструментальных обследований для установки диагноза, определения особенностей процесса и выбора метода лечения.

Метод может применяться в режиме реального времени. Полученные маркеры могут быть использованы для составления морфоспектроскопического профиля тканей мочевого пузыря при различных заболеваниях и патологических состояниях, а так же для оценки эффективности лечения пациентов на фоне неoadьювантной терапии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности применения Раман-спектроскопии в диагностике рака предстательной железы *in vitro* / В.Н. Павлов, А.Р. Билялов, Р.Ф. Гильманова, А.С. Ковтуненко // Материалы XVIII Конгресса РОУ и Российско-Китайского Форума урологов. - Екатеринбург, 2018. - С. 207.
2. Гильманова, Р.Ф. Возможности применения раман-спектроскопии в диагностике рака предстательной железы *in vitro* / Р.Ф. Гильманова, В.Н. Павлов, А.Р. Билялов // Исследования и практика в медицине. - 2018. - Т. 5, № S2. - С. 158.
3. Использование интеллектуальных методов обработки данных раман-спектроскопии для диагностики злокачественных опухолей / В.Н. Павлов, А.Р. Билялов, Р.Ф. Гильманова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2018. - Т. 13, № 3 (75). - С. 43-47.
4. Использование метода комбинационного рассеяния света при диагностике опухолевых заболеваний человека / В.Н. Павлов, А.Р. Билялов, А.С. Ковтуненко, Р.Ф. Гильманова [и др.] // Актуальные вопросы биологической физики и химии. - 2018. - Т. 3, № 4. - С. 874-879.
5. Павлов, В.Н. Возможности применения раман спектроскопии в диагностике рака предстательной железы *in vitro* / В.Н. Павлов, А.Р. Билялов, Р.Ф. Гильманова // Уральский медицинский журнал. - 2018. - № 9 (164). - С. 95-98.
6. Павлов, В.Н. Возможности применения Раман-спектроскопии в диагностике рака предстательной железы *in vitro* / В.Н. Павлов, А.Р. Билялов, Р.Ф. Гильманова // Успехи молекулярной онкологии. - 2018. - Т. 5, Спецвыпуск: Материалы IV Всероссийской конференции по молекулярной онкологии. - С. 133-134.
7. Перспективы применения спектроскопии комбинационного рассеяния света в качестве диагностического метода в онкоурологии / В.Н. Павлов, А.Р. Билялов, Р.Ф. Гильманова, А.С.

Ковтуненко // Материалы XVIII Конгресса РОУ и Российско-Китайского Форума урологов. - Екатеринбург, 2018. - С. 219.

8. Application of raman-spectroscopy in the diagnosis of bladder cancer in-vitro / V.N. Pavlov, V.V. Korolev, R.F. Gilmanova, M.F. Urmantsev // Eur. Urol. Suppl. – 2019. – Vol. 18, Issue 82: 6th Meeting of the EAU Section of Urological Research: In collaboration with the Society for Basic Urologic Research and the EAU Section of Uro-pathology. – P. e3147.

9. Possibilities of the use of raman- spectroscopy in the diagnostics of in-vitro urinary bladder cancer / V.N. Pavlov, V.V. Korolev, R.F. Gilmanova, M.F. Urmantsev // Eur. Urol. Suppl. – 2019. - Vol. 18, Issue 11: 11th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers: Implementing multidisciplinary strategies in genito- urinary cancers. – P. e3607.

10. Possibilities of the Use of Raman Spectroscopy in the Diagnostics of In Vitro Urinary Bladder Cancer / V.N. Pavlov, R.F. Gilmanova, V.V. Korolev, M.F. Urmantsev // Sultan Qaboos Univ. M. J. – 2019. - Vol. 19, № 4. – P. e382.

11. Возможности применения раман-спектроскопии в диагностике рака мочевого пузыря in-vitro / В.Н. Павлов, В.В. Королев, Р.Ф. Гильманова, М.Ф. Урманцев // Исследования и практика в медицине. - 2019. - Т. 6, спецвыпуск. - С. 210.

12. Возможности применения раман-спектроскопии в диагностике рака мочевого пузыря in-vitro / В.Н. Павлов, В.В. Королев, Р.Ф. Гильманова, М.Ф. Урманцев // Злокачественные опухоли. - 2019. - Т. 9, № 3.1. - С. 93.

13. Возможности применения раман-спектроскопии в диагностике рака мочевого пузыря / В.Н. Павлов, В.В. Королев, Р.Ф. Гильманова, М.Ф. Урманцев // Злокачественные опухоли. - 2019. - Т. 9, № 3.1. - С. 102-103.

14. Differential diagnosis of muscle- invasive and muscle-non-invasive bladder cancer using Raman spectroscopy (Raman spectroscopy) / V.N. Pavlov, R.F. Gilmanova, V.V. Korolev, M.F. Urmantsev // Abstracts of the Global Congress on Bladder Cancer. - 2020. - 5th ed.

15. Дифференциальная диагностика мышечно-инвазивного и мышечно- неинвазивного рака мочевого пузыря с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния света (раман-спектроскопии) / В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, В.В. Королев, М.Ф. Урманцев // Злокачественные опухоли. - 2020. - Т. 10, № 3.1. - С. 91.

16. Дифференциальная диагностика мышечно-инвазивного и мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния света (раман-спектроскопии) / В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, В.В. Королев, М.Ф. Урманцев // Материалы XV Международного Конгресса Российского общества онкоурологов. – М., 2020. - С. 71 .

17. Дифференциальная диагностика мышечно-инвазивного и мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния света (раман-

спектроскопии) / Р.Ф. Гильманова, В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, В.В. Королев // Белые ночи 2020: тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. – СПб., 2020. - С. 85.

18. Дифференциальная диагностика мышечно-инвазивного и мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря с помощью спектроскопии комбинационного рассеяния света (раман-спектроскопии) / В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Р.Ф. Гильманова, В.В. Королев // Урология. - 2020. - № S5. - С. 215.

19. Павлов, В.Н. Двухбригадный метод выполнения расширенных операций у больных местно- распространенным раком органов малого таза. Опыт одного центра / В.Н. Павлов, Р.А. Казихинуров, Р.Ф. Гильманова // Материалы XV Международного Конгресса Российского общества онкоурологов. – М., 2020. - С. 105.

20. Случай выполнения радикальной робот-ассистированной цистэктомии с ортотопической илеоцистопластикой по методу U.E. Studer / М.Ф. Урманцев, Т.Ш. Хакамов, А.Ф. Иткулов, Р.Ф. Гильманова // Креативная хирургия и онкология. - 2020. - Т. 10, № 1. - С. 5-9.

21. Оптические маркеры мышечно-инвазивного и немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, М.Ф. Урманцев, В.В. Королев // Белые Ночи 2021: материалы VII Петербургского международного онкологического форума. – СПб., 2021. - С. 249.

22. Оптические маркеры мышечно-инвазивного и немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / В.Н. Павлов, Р.И. Сафиуллин, М.Ф. Урманцев, Р.Ф. Гильманова [и др.] // Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11, № 3.1. - С. 79.

23. Диагностическая значимость оптических маркеров у больных немышечно–инвазивным раком мочевого пузыря / В.Н. Павлов, Р.Ф. Гильманова, В.В. Королев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2022. - Т. 17, № 3. - С. 43-47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЦЖ – бацилла Кальметта–Герена

МИ РМП – мышечно–инвазивный рак мочевого пузыря

НМИ РМП – немышечно–инвазивный рак мочевого пузыря

РМП – рак мочевого пузыря

ТУР – трансуретральная резекция мочевого пузыря