

Роль біологічних онкомаркерів у диференційній діагностиці складних кіст нирок

С.О. Возіанов^{1,2}, А.І. Бойко¹, Т.І. Шматюк¹, Д.І. Купрін¹, О.В. Шмуліченко¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²ДУ «Інститут урології» НАМН України, м. Київ

Нирково-клітинна карцинома (RCC) посідає перше місце за рівнем смертності серед уrogenітальних пухлин, а захворюваність – третє місце, поступаючись раку передміхурової залози (РПЗ) та сечового міхура. Кістозна форма нирково-клітинного раку становить 5–7%, а за останніми даними – 10% випадків усіх пухлин нирок. Діагноз RCC на ранніх стадіях дозволяє вчасно виконати необхідне лікування, що значно підвищує рівень виживаності.

Рання і точна діагностика дозволяє уникнути неадекватного лікування, забезпечує сприятливий прогноз прогресування захворювання та дозволяє застосувати більш ефективну терапію. Більшість ниркових новоутворень, включаючи кістозні, діагностуються випадково під час обстеження з приводу інших захворювань. Пухлини маленьких розмірів, як правило, безсимптомні, що призводить до пізньої діагностики, а отже, і до низької ефективності лікування.

Таким чином, чітко простежується необхідність застосування чутливих біомаркерів ранньої діагностики RCC та моніторингу його прогресування. На сьогодні вченими виконано багато спроб, які спрямовані на виявлення нового інформативного біомаркера пухлини нирок, що міг би застосовуватись для ранньої діагностики та виявлення прогресування захворювання, а також мав би прогностичні можливості. Ця оглядова стаття підсумовує останні досягнення у виявленні таких біомаркерів та їхню клінічну цінність.

Ключові слова: кісти нирок, рак нирки, диференційна діагностика, онкомаркери, класифікація, малігнізація.

Сьогодні відомо близько 150 видів ниркових пухлин, серед них є як злоякісні, так і доброякісні. Найбільш часто зустрічається нирково-клітинна карцинома (RCC) – 90% всіх злоякісних новоутворень, що виникають у дорослих [1]. RCC – це одне із найбільш поширених та смертоносних злоякісних захворювань. У США у 2017 році прогнозується приблизно 63 990 нових випадків та 14 000 смертей, спричинених цим захворюванням [2]. Більшість ниркових новоутворень, включаючи кістозні, діагностуються випадково під час обстеження з приводу інших захворювань [3–6]. У третині випадків при первинному виявленні пухлини нирки констатується наявність метастазів [7].

Основними засобами діагностики ниркових новоутворень є променеві методи діагностики (УЗД, КТ, МРТ). У складних випадках корисним буде УЗД з внутрішньовенним контрастуванням [8, 9]. Черезшкірна біопсія пухлини дозволяє отримати гістологічне заключення у випадках, коли променеві методи дають недостатню інформацію. Прямим показанням до її застосування є лікування пухлин невеликих розмірів способом криоабляції, HIFU та інших подібних методів з метою отримання патогістологічного заключення. Біопсія кістозних новоутворень має низьку діагностичну цінність і не рекомендується як самостійний метод діагностики, крім випадків коли в структурі кісти присутній вира-

жений солідний компонент (Bosniak IV) [10–12]. Разом з тим, біопсія є інвазивним методом і супроводжується відповідними ускладненнями.

Отже, цей метод не може бути рекомендованим для рутинного використання і він незручний для проведення скринінгових програм. Пошук оптимального онкомаркера нирково-клітинного раку, що задовольнить потреби сучасних клініцистів, є важливим завданням сучасної медицини.

Сьогодні не існує єдиної загальноприйнятої класифікації онкомаркерів. Вони поділяються залежно від органної чи тканинної приналежності, хімічної природи, походження та функціональних характеристик. Згідно з біологічною класифікацією онкомаркери поділяють на:

1. Онкофетальні та онкоплацентарні антигени.
2. Пухлиноасоційовані глікопротеїни.
3. Цитокератини.
4. Ферменти.
5. Цитокіни і фактори росту.
6. Рецептори цитокінів, молекули адгезії.
7. Білки гострої фази [13].

Сучасна класифікація біомаркерів раку нирки розподіляє їх на:

- маркери раннього виявлення хвороби (використовуються для онкологічного скринінгу);
- діагностичні маркери (використовуються для визначення наявності чи відсутності раку);
- прогностичні маркери (дозволяють оцінити ризик рецидиву захворювання та виживаність);
- маркери передбачення (застосовуються для передбачення відповіді на лікування, особливо при таргетній терапії, контролю ефективності лікування) [14].

Залежно від досліджуваного матеріалу можна також виділити тканинні маркери, маркери крові та сечі.

Незважаючи на активні дослідження, спрямовані на виявлення нових універсальних діагностичних або прогностичних засобів, які можна використовувати при RCC, раннє виявлення та діагностика нирково-клітинного раку залишається проблемою для онкологів. Частота пізньої діагностики цього захворювання є відносно високою, порівняно з іншими урологічними пухлинами. Це зумовлено безсимптомним перебігом, характерним для ранніх стадій хвороби.

Отже, існує нагальна потреба в біомаркерах, придатних для раннього розпізнавання RCC. Очевидно, що такі маркери, представлені в крові, краще, ніж отримані з інших тканин [15]. На сьогодні існує низка серологічних маркерів, які викликають інтерес, як засоби удосконалення ранньої діагностики нирково-клітинного раку.

Tu M2-ПК

Димерний тип M2 піруваткінази (ПК) є один з перспективних біомаркерів для раннього виявлення раку нирки. ПК здорової клітини складається з чотирьох субодиниць та існує в декількох ізоформах: L, R, M1, M2, які відрізняються

за своїми регулятивними властивостями та локалізацією. Тип L виявляють у печінці і ниркових проксимальних канальцях, тип R – в еритроцитах, тип M1 – у м'язах та мозку, тип M2 – у легенях [16]. Проте тільки тип M2 ПК можна виявити в пухлинній клітині, де він існує в димерній формі. Таким чином, димерний M2-ПК називається пухлинною M2-ПК (Tu M2-ПК).

Результати низки досліджень свідчать, що у випадку метастатичного RCC рівень Tu M2-ПК у крові пацієнтів був значно вищим порівняно з тими, у кого немає метастазів [17]. Проте через його низьку чутливість на ранніх стадіях (47%) він не може бути рекомендованим як маркер первинної діагностики раку нирки [18]. Разом з тим, В. Nisman та співавтори зазначили, що TuM2-ПК є предиктором рецидиву захворювання, і вона також була значно вищою у пацієнтів з підорою на метастази порівняно з тими, в кого їх не було [19].

Цікавим є аналіз рівня цього онкомаркера, проведений Н. Wechsel та співавторами у пацієнтів без метастазів після хірургічного лікування, який виявив нормалізацію високого рівня TuM2-ПК через 11 тиж після лікування. Залежно від того, залишався рівень онкомаркера сталим чи зростав, діагностували рецидив чи появу метастазів [20].

VEGF

Надмірна експресія ангіогенних факторів, таких, як суцільний ендотеліальний фактор росту (VEGF), індукуює ріст нових судин. Таким чином, він є ключовим медіатором інвазії при RCC. Проведені дослідження свідчать, що рівень VEGF у сироватці крові корелює зі ступенем ядерної атипії та стадією раку нирки, а також з розвитком метастазів [21]. Недоліком цього маркера є його висока присутність у тромбоцитах у нормі, тому під час тромболізу рівень VEGF у крові зростає. Цей факт обмежує його використання як самостійного маркера пухлинного неоангіогенезу, і відповідно, як маркеру RCC [22, 23].

miRNA(miR)

MiRs – це клас малих (~22 нуклеотидів) некодуєчих РНК, які епігенетично, через інтерференцію РНК регулюють посттранскрипційну експресію гена.

Було виявлено прогностичне значення miR у діагностиці низки злоякісних пухлин, включаючи товстий кишечник [24], легені [25], грудні залози [26] та яєчники [27]. З'ясовано, що підвищення експресії miR-21, miR-1260b, miR-210, miR-100, miR-125b, miR-221, miR-630 та miR-497 пов'язано з низьким виживанням у пацієнтів з раком нирки. Слід зазначити, що зменшення експресії miR-106b, miR-99a, miR-1826, miR-215, miR-217, miR-187, miR-129-3р, miR-23b, miR-27b та miR-126 також пов'язано з гіршим прогнозом [28].

Було проведено мета-аналізи досліджень, щоб оцінити прогностичну цінність miR-21, miR-126, miR-210 та miR-221. Результати досліджень свідчать, що підвищена експресія miR-21 та знижена експресія мікроРНК-126 була пов'язана з коротшою загальною виживаністю, канцер-специфічною виживаністю, а також безрецидивною виживаністю. Подібні дослідження проводились і в Україні, де була показана можливість визначення концентрації у плазмі крові мікро-РНК 138 та мікро-РНК-30с для використання в якості онкомаркерів нирково-клітинного раку [37]. Було продемонстровано, що miRs можуть бути перспективними прогностичними маркерами та корисними у лікуванні RCC.

Вуглецева ангідраза IX (CAIX)

CAIX – це трансмембранний глікопротеїн, що належить до карбоангідразної групи ферментів. Основна його роль – регуляція протонного потоку в клітинах, а отже, регуляція рН. На підставі даних, отриманих М. Вуї та співа-

вторами, CAIX є найбільш описаним молекулярним маркером раку нирки. Зниження рівня CAIX пов'язано з поганою виживаністю у пацієнтів з поширеною формою RCC [29]. У 2015 році було проведено найбільш комплексний проспективний аналіз із залученням пацієнтів з неметастатичним світлоклітинним нирково-клітинним раком (ccRCC) високого ризику. Було констатовано користь оцінки CAIX як статистично значущого прогностичного біомаркера для аналізу безрецидивної та загальної виживаності. У рекомендаціях було зазначено необхідність оцінювання показника CAIX для усіх пацієнтів з ccRCC після хірургічного втручання, оскільки це не тільки інструмент оцінки ризику, але також і засіб ідентифікувати підгрупу пацієнтів, які найбільше потребують ефективної ад'ювантної терапії [30].

Ангіопроетин-2(Angiopoietin-2, Ang2, Angpt2)

Ангіопетин-2 (Ang2, Angpt2) – це фактор росту ендотеліальних клітин, який зв'язується з тирозинкіназою ендотеліальних рецепторів Tie2 кровоносних та лімфатичних судин [31]. Експресія Ang2 відбувається на низьких рівнях при нормальному гомеостазі, але її зростання можна спостерігати при багатьох захворюваннях, які характеризуються підвищеною проникністю судин і запаленням, такими, як сепсис [32], а також при онкологічних захворюваннях, включаючи RCC [33–35].

У дослідженні, проведеному А. Bishoy Gayed та співавторами, рівні ANGPT2 і TuM2PK у плазмі крові, отримані до абляції або операції з приводу пухлин нирок, були збільшені порівняно з контрольною групою і також були пов'язані з декількома агресивними патологічними особливостями, включаючи розмір пухлини і ступінь ядерної атипії [36]. У даному дослідженні виявлено, що рівні ANGPT2 були значно вищими у пацієнтів з хромофобним RCC, ніж ті, які мають світлоклітинний або папілярний RCC, що дозволяє припустити, що система ANGPT2/TIE2 може відігравати особливу важливу роль у хромофобних пухлинах і може служити мішенню для терапії. Проте не всі зразки хромофобного раку продемонстрували однаковий ступінь підвищення ANGPT2.

Позаклітинна ДНК (пкДНК, cell-free DNA, cfDNA)

Більшість пкДНК – дволанцюгові молекули, які циркулюють у вигляді нуклеопротеїнових комплексів у крові. Виявлення пкДНК у плазмі крові чи сироватці спостерігається не тільки при онкологічних захворюваннях, а й у здорових людей [38]. Поява нуклеїнових кислот у крові зумовлена апоптозом або некрозом клітин [39]. Розміри пкДНК залежать від механізму руйнування клітини. Апоптотичні клітини вивільняють ДНК 180–200 бп, або кратні цього розміру, тоді, як некротичні клітини зазвичай генерують довші фрагменти ДНК [40, 41]. Співвідношення довгих до коротких фрагментів ДНК (індекс цілісності), як повідомляє Wang та співавтори, є корисним інструментом у диференціації цих процесів [42].

Деякі дослідження свідчать, що після повного видалення первинної пухлини виявлення пкДНК може сигналізувати про наявність мікротастатичних клітин у віддалених органах, які представляють ризик рецидиву. Метастатичні та первинні пухлини одного і того самого пацієнта можуть відрізнятися на геномному, епігеномному та транскриптомічному рівнях. Мініміально інвазивні аналізи крові позаклітинної нуклеїнової кислоти дозволяють проводити моніторинг у режимі реального часу. Таким чином, вони можуть стати корисними у клінічній практиці для визначенні прогнозу та ефективності лікування [43].

ВИСНОВКИ

На сьогодні питання пошуку ідеального онкомаркера нирково-клітинного раку залишається відкритим. Протягом останніх десятиліть було виявлено велику кількість можливих «кандидатів» на цю роль. Золотим стандартом встановлення онкологічного діагнозу залишається гістологічне дослідження. Проте на думку більшості вчених, оптимальним є біологічний маркер, тобто онкомаркер, який можна виявити в біологічних рідинах людського організму.

Ураховуючи останні світові дослідження, найбільш перспективним є виявлення та аналіз різних нуклеїнових кислот.

Роль биологических онкомаркеров в дифференциальной диагностике сложных кист почек

С.А. Возианов, А.И. Бойко, Т.И. Шматюк, Д.И. Куприн, А.В. Шмуличенко

Почечно-клеточный рак (RCC) занимает первое место по смертности среди урогенитальных опухолей, а по заболеваемости – третье место, уступая раку предстательной железы и мочевого пузыря. Кистозная форма почечно-клеточного рака составляет 5–7%, а по некоторым данным – 10% случаев всех опухолей почек. Диагноз RCC на ранних стадиях позволяет своевременно выполнить необходимое лечение, что значительно повышает уровень выживаемости пациентов.

Ранняя и точная диагностика позволяет избежать неадекватного лечения, обеспечивает благоприятный прогноз прогрессирования заболевания и позволяет применить более эффективную терапию. Большинство почечных новообразований, включая кистозные, диагностируются случайно при обследовании по поводу других заболеваний. Опухоли небольших размеров в большинстве случаев бессимптомные, что приводит к поздней диагностике, а следовательно, и к низкой эффективности лечения.

Таким образом, четко прослеживается необходимость применения чувствительных биомаркеров ранней диагностики почечно-клеточного рака и мониторинга его прогрессирования. Сегодня учеными выполнено много попыток, направленных на выявление новых информативных биомаркеров опухоли почек, которые могли бы применяться для ранней диагностики и выявления прогрессирования заболевания, а также обладали бы прогностическими возможностями. Данная обзорная статья содержит последние достижения в выявлении таких биомаркеров и их клиническую ценность.

Ключевые слова: кисты почек, рак почки, дифференциальная диагностика, онкомаркеры, классификация, малигнизация.

Ця методика у перспективі дасть можливість комплексно оцінити тип пухлини, встановити точний діагноз, скласти прогноз щодо лікування та можливого рецидиву. Разом з тим, цікавою є і група метаболічних онкомаркерів, хоча згідно з останніми даними вони більше підходять для контролю в пізніх стадіях захворювання і недостатньо ефективні в ранній діагностиці раку. Таким чином, використання біологічних онкомаркерів підвищує точність диференційної діагностики складних кіст нирок, у випадках коли променеві методи недостатньо ефективні. Проте недостатня їхня вивченість сповільнює запровадження цих методів у широку клінічну практику.

The role of biological oncomarkers in the differential diagnosis of complex kidney cysts

S.O. Vozianov, A.I. Boyko, T.I. Shmatyuk, D.I. Kuprin, O.V. Shmulichenko

The renal cell carcinoma (RCC) ranks first place in mortality among urogenital tumors, and the incidence is third after prostate and bladder cancer. The cystic form of renal cell carcinoma is 5–7%, and according to recent data – even 10% of all kidney tumors. The early diagnosis of RCC allows for effective treatment, which significantly increases survival.

Early and accurate diagnosis helps to avoid inadequate treatment, provides a favorable prognosis for progression of the disease and allows for more effective therapy. Most of the renal tumors, including cystic, are diagnosed accidentally during an examination for other reasons. Small tumors are usually asymptomatic, which leads to late diagnosis, and consequently, to the low effectiveness of treatment.

Thus, the need for the use of sensitive biomarkers for early diagnosis of RCC and monitoring of its progression is clearly followed. Nowadays, many attempts have been made by scientists to identify a new informative kidney tumor biomarker that could be used for early diagnosis and disease progression, as well as prognostic capabilities. This overview summarizes the latest advances in the discovery of these biomarkers and their clinical value.

Key words: renal cysts, renal cancer, differential diagnosis, tumor markers, classification, malignancy.

Сведения об авторах

Возианов Сергей Александрович – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, ГУ «Институт урологии» НАМН Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Бойко Андрей Иванович – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Шматюк Тарас Игоревич – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail: shmatyuk@gmail.com*

Куприн Дмитрий Иванович – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Шмуличенко Александр Владимирович – Кафедра урологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Eble J.N. Tumors of the Kidney/ N.J. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn // Tumors of the urinary system and male genital organs: IARC press; 2004.
- Cancer Statistics, 2017/ Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal.// CA CANCER J CLIN 2017; 67:7–30.
- Silverman S.G. Management of the incidental renal mass / S.G. Silverman, G.M. Israel, B.R. Herts [et al.] // Radiology 2008; 249(1):16–31.
- Curry N.S. Cystic renal masses: accurate Bosniak classification requires adequate renal CT / N.S. Curry, S.T. Cochran, N.K. Bissada // AJR Am J Roentgenol 2000; 175(2):339–42.
- Israel G.M. How I do it: evaluating renal masses / G.M. Israel, M.A. Bosniak // Radiology 2005; 236(2): 441–50.
- Israel G.M. MR imaging of cystic renal masses / G.M. Israel, M.A. Bosniak // Magn Reson Imaging Clin N Am 2004; 12(3):403–12.
- Tiwari P. Upper gastro-intestinal bleeding – rare presentation of renal cell carcinoma./ P. Tiwari, A. Tiwari, M. Vijay, S. Kumar, A.K. Kundu // Urology Annals. 2010; 2:127–129.
- Edenberg J. The role of contrast-enhanced ultrasound in the classification of CT-indeterminate renal lesions / J. Edenberg, K. Gløersen, H.A. Osman, M. Dimmen, G.V. Berg // Scand J Urol. 2016 Dec; 50(6):445–451. Epub 2016 Sep 9.
- Chen Y. Comparison of contrast-enhanced sonography with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses / Y. Chen, N. Wu, T. Xue, Y. Hao,

- J. Dai // J. Clin. Ultrasound 2014 Sep 1; Vol. 43, No 4. – P. 203–209.
10. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience / P.O. Richard [et al.] // Eur Urol, 2015. 68: 1007.
11. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience/ A. Volpe [et al.] // J Urol, 2008. 180: 2333.
12. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy / L.Marconi [et al.] // Eur Urol, 2016. 69: 660
13. Сергеева Н.С. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии/ Н.С. Сергеева, Н.В. Маршуткина// Практическая онкология Т. 12, № 4. – 2011.
14. Kidney Cancer: Principles and Practice/ Primo N. Lara Jr., Eric Jonasch //Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.
15. Skates S. Molecular markers for early detection of renal carcinoma: investigative approach/ S. Skates, O. Iliopoulos // Clin Cancer Res.2004;10(18 Pt 2):6296S–301S.
16. Gupta V, Bamezai RN. Human pyruvate kinase M2: a multifunctional protein/ V. Gupta, R.N. Bamezai // Protein Sci. 2010;19(11):2031–44.
17. Roigas J. Tumor M2 pyruvate kinase in plasma of patients with urological tumors/ J. Roigas, G. Schulze, S. Raytarowski [et al.] // Tumour Biol. 2001;22(5):282–5.
18. Weinberger R. The pyruvate kinase isoenzyme M2 (Tu M2-PK) as a tumour marker for renal cell carcinoma/ R. Weinberger, B. Appel, A. Stein [et al.] // Eur J Cancer Care. 2007;16(4): 333–7.
19. Nisman B. Circulating Tumor M2 Pyruvate Kinase and Thymidine Kinase 1 Are Potential Predictors for Disease Recurrence in Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy/ B. Nisman, V. Yutkin, H. Nechushtan [et al.] // UROLOGY 76: 513.e1–513.e6, 2010.
20. Wechsel H.W. Marker for renal cell carcinoma (RCC): the dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK)/ H.W. Wechsel, E. Petri, K.H. Bichler, G. Feil//Anticancer Res. 1999; 19(4A): 2583–90.
21. Rioux-Leclercq N. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases/ N. Rioux-Leclercq, P. Fergelot, S. Zerrouki [et al.]//Hum Pathol. 2007;38(10):1489–95
22. Werther K. Determination of vascular endothelial growth factor (VEGF) in circulating blood: significance of VEGF in various leucocytes and platelets/ K. Werther, I.J. Christensen, H.J. Nielsen //Scand J Clin Lab Invest. 2002;62(5):343–50.
23. Patruno R. VEGF concentration from plasma-activated platelets rich correlates with microvascular density and grading in canine mast cell tumour spontaneous model/ R. Patruno, N. Arpaia, C.D. Gadaleta [et al.] // J. Cell. Mol. Med. Vol. 13, No 3, 2009 pp. 555–561.
24. Schetter A.J. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma / A.J. Schetter, S.Y. Leung, J.J. Sohn [et al.]// Jama. 2008; 299: 425–436.
25. Yanaihara N. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis/ N. Yanaihara, N. Caplen, E. Bowman [et al.] //Cancer Cell. 2006;9:189–198.
26. Iorio M.V. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer/ M.V. Iorio, M. Ferracin, C.G. Liu [et al.] //Cancer Res. 2005; 65: 7065–7070.
27. Iorio M.V. MicroRNA signatures in human ovarian cancer/ M.V. Iorio, R. Visone, G. Di Leva [et al.] //Cancer Res. 2007;67:8699–8707.
28. Gu L. MicroRNAs as prognostic molecular signatures in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis / Gu L, Li H, Chen L. [et al.] //Oncotarget. 2015; 6(32): 32545 – 32560.
29. Bui M.H. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy/ M.H. Bui, D. Seligson, K.R. Han [et al.]//Clin Cancer Res. 2003 Feb; 9(2): 802–11.
30. Chamie K. Carbonic anhydrase-IX score is a novel biomarker that predicts recurrence and survival for high-risk, nonmetastatic renal cell carcinoma: Data from the phase III ARISER clinical trial/ K. Chamie, P. Klöpfer, P. Bevan [et al.]//Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 33 (2015) 204.e25–204.e33
31. Eklund L. Angiopoietin signaling in the vasculature/ L. Eklund, P. Saharinen //Exp Cell Res. 2013; 319: 1271–1280.
32. Milam K.E. The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation/ K.E. Milam, S.M. Parikh //Tissue Barriers. 2015.
33. Fagiani E. Angiopoietins in angiogenesis/ E.Fagiani, G.Christofori // Cancer Lett. 2013; 328: 18–26.
34. Gerald D. Angiopoietin-2: an attractive target for improved antiangiogenic tumor therapy/ D. Gerald, S. Chintharlapalli, H.G. Augustin, L.E. Benjamin // Cancer Res. 2013; 73: 1649–1657.
35. Wang X. The role of angiopoietins as potential therapeutic targets in renal cell carcinoma/ X. Wang, A.J. Bullock, L. Zhang [et al.]// Transl Oncol. 2014; 7: 188–195.
36. Gayed B.A. Prospective evaluation of plasma levels of ANGPT2, TuM2PK, and VEGF in patients with renal cell carcinoma/B.A. Gayed, J. Gillen, A. Christie [et al.]// BMC Urol. 2015 Apr 3;15:24.
37. Григоренко В.М. Діагностичне значення молекулярних маркерів у хворих на нирково-клітинний рак/ В.М. Григоренко, Г.В. Панасенко, Н.О. Сайдакова [et al.] Здоровье мужчины № 1 (56). 2016.
38. Fleischhacker M. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer-a survey/ M. Fleischhacker, B. Schmidt //Biochim. Biophys. Acta 2007 (1775) 181–232.
39. Schwarzenbach H. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients/ H. Schwarzenbach, D.S. Hoon, K. Pantel// Nat. Rev. Cancer 11 (2011) 426–437.
40. Giacomini M.B. Cellfree DNA in human blood plasma: length measurements in patients with pancreatic cancer and healthy controls/ M.B. Giacomini, G.C. Ruben, K.A. Iczkowski, T.B. Roos, D.M. Porter, G.D. Sorenson //Pancreas 17 (1998) 89–97.
41. Jahr S. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells/ S. Jahr, H. Hentze, S. Englisch, D. Hardt, F.O. Fackelmayer, R.D. Hesck [et al.]// Cancer Res. 61 (2001) 1659–1665.
42. Wang B.G. Increased plasma DNA integrity in cancer patients/ B.G.Wang, H.Y. Huang, Y.C. Chen, R.E. Bristow, K. Kassaei, C.C. Cheng [et al.]// Cancer Res. 63 (2003) 3966–3968.
43. Schwarzenbach H. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients/H. Schwarzenbach, Dave S.B. Hoon and Klaus Pantel // Nature reviews cancer volume 11/June 2011.

Статья поступила в редакцию 03.08.17