

ПЕРСПЕКТИВЫ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПОЧКИ (ОБЗОР)

Н. Б. Захарова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук; **Ю. М. Комягина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, соискатель кафедры урологии; **А. Н. Понукалин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, научно-исследовательский институт клинической уронефрологии, заведующий отделением реконструктивной уронефрологии, доцент, кандидат медицинских наук; **Ю. Е. Никольский** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, кандидат медицинских наук; **А. Ю. Королев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий отделением реконструктивной онкоурологии, кандидат медицинских наук.

PROSPECTS OF MODERN METHODS OF DIAGNOSIS OF RENAL CANCER (REVIEW)

N. B. Zakharova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Central Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Science; **Yu. M. Komyagina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Roentgen Diagnostics and Radial Therapy; **A. N. Ponukalin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental Clinical Urology, Head of Department of Reconstructive Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **Yu. Ye. Nickolsky** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Roentgen Diagnostics and Radial Therapy, Assistant; **A. Yu. Korolev** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Reconstructive Oncology, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 16.01.2017 г.

Дата принятия в печать — 20.02.2017 г.

Захарова Н. Б., Комягина Ю. М., Понукалин А. Н., Никольский Ю. Е., Королев А. Ю. Перспективы современных методов диагностики рака почки (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 68–72.

Исследованиями последних лет показано, что рак почек развивается на фоне хронического воспалительного процесса, который приводит к снижению активности дифференцировки эпителиальных клеток и усилению их пролиферации. Дальнейшее развитие рака почек связано с участием большого числа цитокинов и ростовых факторов. При этом опухолевые клетки постоянно взаимодействуют с иммунной системой. Эти процессы приводят к появлению опухолеассоциированных макрофагов, локально подавляющих противоопухолевый иммунный ответ и контролирующих опухолевый ангиогенез. В настоящее время наряду с большой группой молекулярно-генетических маркеров рассматривается возможность использования в качестве диагностических и прогностических показателей для эффективного и персонализированного лечения больных раком почки исследования опухолеассоциированных макрофагов и экспрессии различных проангиогенных факторов ангиогенеза.

Ключевые слова: рак почки, биомаркеры опухолеассоциированные макрофаги, ангиогенез.

Zakharova NB, Komiagina YuM, Ponukalin AN, Nickolsky YuYe, Korolev AYu. Prospects of modern methods of diagnosis of renal cancer (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 68–72.

In the researches of recent years it is shown that the cancer of kidneys has been developed against chronic inflammatory process which leads to decrease the activity of a differentiation by the epithelial cells and to strengthening of their proliferation. Further development of a cancer of kidneys is connected with participation of a large number of cytokine and growth factors. Thus tumor cells constantly interact with immune system. These processes lead to tumor associated macrophages which are locally suppressing the antineoplastic immune answer and controlling tumoral angiogenesis to emergence. Now along with a big group of molecular and genetic markers possibility of use of diagnostic and predictive indicators for the effective and personalized treatment of patients with renal cancer the research of tumor associated macrophages and an expression of various proangiogenic factors of an angiogenesis have been considered.

Key words: renal cancer, biomarkers, tumor associated macrophages, angiogenesis.

За последние годы большое число публикаций, посвященных новым технологиям диагностики, прогноза, лечения больных раком почек (РП), связано с появлением новых данных о молекулярно-биологи-

ческих особенностях опухолевого роста и патогенеза развития заболевания. РП входит в десятку наиболее часто встречающихся в мире злокачественных новообразований и признается вторым по частоте встречаемости онкологическим заболеванием мочеполовой системы [1]. В 60–85% всех выявленных случаев диагностируются два основных вида РП: почечно-клеточный рак (ПКР) и карцинома почечной

Ответственный автор — Захарова Наталия Борисовна
Тел.: 8 (909) 3360261
E-mail: lipidgormon@mail.ru

лоханки [2, 3]. К наиболее распространенному заболеванию относится первый вид, на долю которого приходится до 90% всех случаев РП [4, 5]. Особенностью течения заболевания является медленный и незаметный рост с одновременной агрессивностью и непредсказуемостью течения [6]. Заболевание протекает, как правило, скрыто. Более 50% случаев рака выявляются случайно. Диагноз ПКР часто ставится на поздних стадиях, когда невозможно прибегнуть к органосохраняющей операции [7, 8]. Это приводит к поздней диагностике заболевания, неудовлетворительному ответу прежде всего на хирургические методы лечения, низким показателям выживаемости (общая и 5-летняя выживаемость не превышают 12 мес., или 5%) и высокой летальности больных вследствие ранней диссеминации опухоли [8, 9].

Большое внимание к проблеме повышения качества диагностики связано с тем, что далеко не всегда с достаточно высокой точностью можно прогнозировать течение заболеваний у конкретного больного [9]. Чувствительность и специфичность классических прогностических факторов, таких как размер опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки и злокачественности опухолевых клеток, недостаточна. Это определяет необходимость разработки новых дополнительных критериев в определении прогноза выживаемости больных после проведения хирургического лечения РП [9, 10]. Кроме того, большое значение в настоящее время имеет и необходимость для пациентов быть информированными по различным аспектам заболевания ПКР, включая риск метастазирования и вероятного исхода. Точные факторы прогноза необходимы для разработки оптимальных алгоритмов ведения послеоперационных больных и предупреждения рецидивирования заболевания [9, 10].

В настоящее время выявление новых диагностических и прогностических факторов РП остается одним из ведущих направлений современной онкоурологии [4, 10].

ПКР возникает из эпителия проксимальных почечных канальцев. Развитие ПКР происходит вследствие инактивации гена VHL (von Hippel-Lindau), вызванной соматическими мутациями, аллельными делециями, метилированием. Ген инактивируется в 75% развития заболевания [4].

Показано, что инактивация гена VHL происходит на фоне хронического воспаления в почечной паренхиме. Воспалительный процесс запускает каскад реакций, в результате которых среди эпителиальных клеток появляются субклоны с различными наборами хромосом, свидетельствующие о накоплении в опухоли генетических нарушений и усилении ее генетической нестабильности [11–13].

Белковый продукт VHL-гена в нормальных условиях регулирует уровень HIF (hypoxia-inducible factor — фактор, индуцируемый гипоксией), связываясь с последним и инактивируя его [14]. Мутационные изменения белка VHL вызывают потерю способности транскрипционного фактора HIF-1 α утилизироваться в протеасомном комплексе. Это сопровождается его накоплением в клетке [15].

В ткани ПКР в отсутствие функционально-активного белка VHL наблюдается повышение экспрессии и активности транскрипционного фактора NF- κ B [16, 17]. В результате потери селективности гломерулярного барьера и усиления процессов реабсорбции активируются NF κ B-зависимая (опосредованная ядерным фактором каппа) и NF κ B-независимая стимуляция транскрипции генов [18]. В результате даль-

нейшее развитие ПКР связано с участием большого числа цитокинов и ростовых факторов, действие которых направлено на канальцевые эпителиоциты, клетки клубочков и эндотелиальные клетки, вызывая как их пролиферацию и гипертрофию, так и блокируя апоптоз [19].

Развитие опухолевого роста имеет последовательный характер. На фоне хронического воспалительного процесса снижается активность дифференцировки эпителиальных клеток, происходит усиление их пролиферации [20]. Эти процессы становятся причиной возникновения клеточного атипизма и развития злокачественного новообразования [21]. При этом опухолевые клетки постоянно взаимодействуют с иммунной системой организма, которая способна не только пассивно избегать узнавания, но и активно влиять на иммунную систему [21]. Прежде всего, растворимые белки и медиаторы, производимые опухолевыми клетками, привлекают моноциты и меняют состав опухолевого микроокружения, развиваются в особый тип опухолеассоциированных макрофагов (TAM), которые способны локально подавлять противоопухолевый иммунный ответ [22–25]. Большинство аденокарцином содержат воспалительные инфильтраты, образованные макрофагами, лимфоцитами и гранулоцитами, которые, продуцируя различные цитокины, в том числе провоспалительные, оказывают влияние на опухолевую инициацию, рост и прогрессию злокачественных новообразований [25, 26]. При этом макрофаги, попадая в очаг опухолевого роста, под влиянием микроокружения приобретают свойства, которые вынуждают их обеспечивать опухолевый рост [26–28]. Они начинают секретировать целый спектр цитокинов и ростовых факторов, например TNF- α , VEGF, эпидермальный ростовой фактор EGF, матриксные металлопротеиназы [29–31].

Установлено, что рост опухоли у больных РП, в том числе ПКР, сопровождается накоплением ассоциированных с опухолью макрофагов (TAMs), отличных от нормальных макрофагов ткани (MTMs) по функциональным и молекулярным характеристикам. Высокая плотность макрофагов в опухоли связана с негативным прогнозом [32]. Установлено также, что ассоциированные с опухолью TAM относятся к ключевым клеткам, контролирующим опухолевый ангиогенез. Последние в микроокружении опухоли меняют фенотип TAM, способствуя накоплению макрофагов фенотипа M2, обладающих проопухолевым действием, связанным с их противовоспалительной и ангиогенной активностью [33–35]. В целом ряде исследований последних лет показано, что макрофаги фенотипа M2 являются одним из основных производителей проангиогенных факторов в злокачественных опухолях. Накопление и сохранение макрофагов в участках гипоксии опухолевой ткани способствует выработке индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1), регулятора экспрессии VEGF-A [33, 36–38].

Включение ангиогенного переключателя становится ведущим в прогрессии роста опухолевой ткани и метастазировании [37]. Как установлено, образование новых кровеносных сосудов имеет важное значение для быстро растущих опухолевых клеток, которым необходимы питательные вещества и кислород. Ангиогенный переключатель позволяет опухолевым клеткам выжить и обеспечивает им доступ в сосудистую систему [39]. Кроме того, формирующиеся опухолевые микрососуды отличаются высокой проницаемостью, хаотичный характер ветвления, многочисленные петли, отсутствие структурированности сосудистой сети

и малочисленность перicyтов. Экспрессия VEGF повышает их проницаемость. Это увеличивает интерстициальное и внутриопухолевое давление, способствует проникновению опухолевых клеток в кровотоки и метастазированию [40, 41]. Злокачественные клетки, инфильтрированные ассоциированными с опухолью TAM, являются основными участниками активации выработки ангиогенных факторов, приводящих к активации опухолевого ангиогенеза [33].

В значительной мере появление современной панели молекулярно-генетических маркеров связано с результатами генетических исследований, согласно которым выявлено, что развитие РП происходит вследствие серии нарушений, приводящих к инактивации генов-супрессоров и стимуляции онкогенов [42–44].

Согласно ряду исследований не установлена взаимосвязь между степенью мутации гена VHL и результатами проведенной таргетной терапии у больных РП. В связи с этим сформировалось мнение, что аберрации VHL свидетельствуют только о высокой вероятности возникновения РП и не могут считаться биомаркерами раннего выявления либо предсказания эффективности таргетной терапии у больных РП [4, 5, 44].

Внедрение в клиническую практику метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) позволило установить гены, экспрессия которых характеризует светлоклеточный ПКР с достаточной высокой чувствительностью и специфичностью.

К новой панели генетических маркеров можно отнести определение генов CA9, HIG2, STC2 на основе исследования уровня мРНК методом ПЦР-РВ. Данное исследование уровня мРНК позволяет быстро (в течение одного дня) диагностировать светлоклеточный ПКР, а также в дальнейшем продолжить неинвазивную диагностику рака почки путем определения данных генов в плазме крови [4].

Считается, что некоторые виды мРНК входят в состав системы самозащиты организма от злокачественных опухолей. Другие виды мРНК, напротив, имеют проонкогенную активность. Они участвуют в изменении регуляции клеточных процессов и ангиогенеза, способствуют возникновению опухолей. Появляются данные исследований, направленных на создание препаратов, которые бы целенаправленно воздействовали на канцерогенное мРНК-звено. Определение мРНК также относят к информативным показателям при выявлении метастазов после радикального лечения почечной карциномы [39].

В настоящее время на различных уровнях клинической апробации находятся большое количество молекулярно-генетических маркеров. Среди них: ферритин, p53, CAIX, CAHII, CD44, PTEN и другие [42, 45].

В зависимости от анализируемого материала выделены группы потенциальных диагностических биомаркеров РП. К ним отнесены тканевые маркеры (факторы гипоксии (HIF, карбоангидраза IX), маркеры пролиферации (Ki-67), маркеры апоптоза (Survivin), регуляторы клеточного цикла (PTEN, P21, P53), маркеры инвазии (CD44), маркеры, определяемые в сыворотке крови (VEGF, CAIX, miR, матриксные металлопротеиназы), маркеры, определяемые в моче (NMP-22) [38, 46, 47, 48]. Наибольшую диагностическую ценность имеют тканевые и сывороточные биомаркеры [49–51].

Один из маркеров хронически протекающего в почечной паренхиме воспаления запускает каскад

реакций, в результате которых происходит повышение экспрессии транскрипционного фактора NF-κB MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1, monocyte chemoattractant protein-1). Его концентрация в сыворотке крови и моче больных РП считается маркером активности воспалительного процесса на уровне экстрацеллюлярного матрикса почечной паренхимы [52, 53]. Установлено, что концентрация MCP-1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком I, II и III стадий выше, чем у здоровых людей и пациентов с IV стадией заболевания [32, 34, 55].

Еще одним из наиболее изучаемых в последние годы биологических маркеров у больных РП стал VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудистого русла) [54, 55]. Не менее важным участником опухолевого ангиогенеза становятся тромбоциты. В а-гранулах скелетов клеток содержатся такие регуляторы ангиогенеза, как VEGF, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), основной FGF (BFGF), инсулиноподобный ростовой фактор, ангиопоэтин-1, сфингозин-1-фосфат и матриксные металлопротеиназы [47, 55].

Согласно результатам ряда наблюдений, определение уровня VEGF в биологических жидкостях больных РП считается полезным для анализа и контроля эффективности назначенной таргетной терапии [39, 46, 51, 52]. Высокая чувствительность и специфичность данного биологического маркера при диагностике РП позволяют предположить, что его можно использовать для оценки стадии заболевания и для динамического наблюдения за пациентами.

Маркером РП считают и метаболический онкомаркер TuM2Pк, характеризующий особый метаболизм злокачественных клеток и их ускоренный рост. Отмечается взаимосвязь между стадией опухолевого процесса по шкале Робсона и концентрацией TuM2Pк. Выявлены различия значения TuM2Pк у пациентов с РП и у пациентов с воспалительными заболеваниями почки. Установлено, что определение концентрации TuM2Pк и VEGF в крови больных РП имеет большое значение при определении стадии заболевания, так как они способны реагировать на степень инвазии опухолевого узла [57].

Исследование молекулярных маркеров, клиническое значение которых было подтверждено у больных РП, создает новые возможности для развития персонализированной медицины и предиктивного подхода к стратификации и развитию стратегии лечения пациентов данной группы [58–60]. Классификация этих маркеров в соответствии с рекомендациями PCMA уже представлена в разделе «Биомаркеры. Стандартизация и практическое применение в медицинской практике» Белой книги (White Paper; EPMA Journal, 2012) [60].

Особое внимание привлекают маркеры TAM. Свое участие в развитии ПКР опосредуют путем секреции широкого спектра цитокинов, влияющих на пролиферацию и функциональную активность опухолевых клеток. Рядом исследований установлено, что простое измерение количества TAM и экспрессии различных проангиогенных факторов ангиогенеза открывает новые горизонты для эффективного и персонализированного лечения больных РП [61].

Цитокины, вырабатываемые TAM, отнесены к перспективным молекулярным маркерам, позволяющим контролировать в условиях клинической практики активность процессов опухолевого роста, своевременно распознавать развитие метастазов и рецидивов заболевания. Кроме того, «реактивация

макрофагов» в настоящее время становится одним из перспективных направлений лечения РП [26]. Вместе с тем, несмотря на появившиеся за последнее десятилетие работы по данной теме, окончательное представление об индивидуальном контроле с помощью лабораторных маркеров TAM процессов развития ПКР у больных на разных стадиях заболевания еще предстоит сформировать.

Авторский вклад: написание статьи — Ю. М. Комягина, Ю. Е. Никольский, А. Ю. Королев, Н. Б. Захарова, А. Н. Понукалин; утверждение рукописи для публикации — Н. Б. Захарова.

References (Литература)

- Davydov MI, Aksel' EM. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: RONTs, 2014; 226 p. Russian (Давыдова М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Изд. группа РОНЦ, 2014; 226 с.).
- Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. [place unknown]: European association of urology, 2014; 70 p.
- Garcia JA, Cowey CL, Godley PA. Kidney cellular carcinoma. *Curr opin Oncol* 2009; 21 (39): 266–271.
- Aranovich NV, Peters MV, Korotaeva AA, et al. Molecular genetic diagnostics of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Urology* 2016; 12 (4): 16–21. Russian (Аланович Н. В., Петерс М. В., Коротаева А. А. и др. Молекулярно-генетическая диагностика светлоклеточного почечно-клеточного рака. *Онкоурология* 2016; 12 (4): 16–21).
- Mikhaylenko DS, Alekseev BY, Efremov GD, et al. Genetic characteristics of the nonclear cell renal cancer. *Cancer Urology* 2016; 12 (3): 14–21. Russian (Михайленко Д. С., Алексеев Б. Я., Ефремов Г. Д. и др. Генетические особенности несветлоклеточного рака почки. *Онкоурология* 2016; 12 (3): 14–21).
- Shirokorad VI, Makhson AN, Rusakov IG, et al. Interim results of targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer in Moscow (for the period from June 2005 to July 2015). *Cancer Urology* 2016; 12 (2): 14–17. Russian (Широкоград В. И., Махсон А. Н., Русаков И. Г. и др. Промежуточные результаты таргетной терапии больных метастатическим раком почки в Москве (за период с июня 2005 г. по июль 2015 г.). *Онкоурология* 2016; 12 (2): 14–17).
- Alyaeв YuG, Glybochko PV, Grigoryan ZG, et al. Organ-preserving kidney tumor operations. Moscow: GEOTAR-media, 2009; 264 p. Russian (Аляев Ю. Г., Глыбочко П. В., Григорян З. Г. и др. Органосохраняющие операции при опухоли почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 264 с.).
- Alyaeв YuG, Krapivin AA. Resection of kidney for cancer. *Medicina*, 2001; 223 p. Russian (Аляев Ю. Г., Крапивин А. А. Резекция почки при раке. М.: Медицина, 2001; 223 с.).
- Kattan MW, Sternberg CN, Mehmud F, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for progression-free survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with pazopanib. *Cancer Urology* 2015; 11 (4): 16–23.
- Matveev VB, Marilov TV, Junker K. Cytogenetic studies of bilateral renal cell carcinoma. *Cancer Urology* 2006; (3): 14–18. Russian (Матвеев В. Б., Марилов Т. В., Юнкер К. Цитогенетические исследования при двустороннем раке почек. *Онкоурология* 2006; (3): 14–18).
- Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *2009 Mar* 28; 373 (9669):119–32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269025>
- Iliopoulos Oh, Levi AP, Jiang C, et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 (20): 10595–9.
- Turcotte S, Chan DA, Sutphin PD, et al. A molecule targeting VHL-deficient renal cell carcinoma that induces autophagy. *Cancer Cel* 2008 Jul 8; 14 (1): 90–102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18598947>
- Na X, Wu G, Ryan CK, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J Urol* 2003; 170 (2 Pt 1): 588–592.
- Spirina LV, Kondakova IV, Usynin EA, et al. Angiogenesis regulation in renal and bladder cancers. *Siberian Journal of oncology* 2008; (4): 65–70. Russian (Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А. и др. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря. *Сибирский онкологический журнал* 2008; (4): 65–70).
- Juvekar A, Manna S, Ramaswami S, et al. Bortezomib induces nuclear translocation of IκBα resulting in gene-specific suppression of NF-κB-dependent transcription and induction of apoptosis in CTCL. *Mol Cancer Res* 2011; 9 (2): 183–194.
- Moorty AK, Savinova OV, Ho JQ, et al. The 20S proteasome processes NF-κappaB1 p105 into p50 in a translation independent manner. *EMBO J* 2006; 25 (9): 1945–1956.
- Spirina LV, Kondakova IV, Usynin EA, et al. Proteasome activity and content of growth factors for cancer of the kidney, urinary bladder and endometrium. *Russian Journal of Oncology* 2010; (1): 23–25. Russian (Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А. и др. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. *Российский онкологический журнал* 2010; (1): 23–25).
- Spirina LV, Kondakova IV, Usynin EA, et al. The regulation of expression of transcription factors and vascular endothelial growth factor proteasome system when metastasis of kidney cancer. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*, 2012; 23 (1): 27–32. Russian (Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А. и др. Регуляция экспрессии транскрипционных факторов и фактора роста эндотелия сосудов протеасомной системой при метастазировании рака почки. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН* 2012; 23 (1): 27–32).
- Kharchenko EP. Carcinogenesis: immune system and immunotherapy. *Immunologija* 2011; 32 (1): 50–56. Russian (Харченко Е. П. Канцерогенез: иммунная система и иммунотерапия. *Иммунология* 2011; 32 (1): 50–56).
- Eruslanov E, Stoffs T, Kim WJ, et al. Expansion of inflammatory CCR8 myeloid cells in patients with renal and urothelial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (7): 1670–80.
- Svistunov AA, Zaharova NB, Emel'janova NV, et al. Laboratory methods of assessment of efficiency of immunomodulatory therapy. *Saratov*, 2005; 89 p. Russian (Сви-стунув А. А., Захарова Н. Б., Емельянова Н. В. и др. Лабораторные методы оценки эффективности иммуномодулирующей терапии: метод. указания. Саратов, 2005; 89 с.).
- Grachev AN. Heterogeneity and functional plasticity macrophages of the second type of activation: DSc abstract. M., 2008; 25 p. Russian (Грачев А. Н. Гетерогенность и функциональная пластичность макрофагов второго типа активации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; 25 с.).
- Bingl L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J Pathol* 2002; 196 (3): 254–65.
- Xu L, Zhu of Y, Chen L, et al. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (9): 3142–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615178>
- Malyshev Jul. Matrix reprogramming of immune cages and role of his violation in pathogenesis of tumors. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*, 2012; 23 (2): 21–35. Russian (Мальшев Ю. И. Матричное перепрограммирование иммунных клеток и роль его нарушения в патогенезе опухолей. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*, 2012; 23 (2): 21–35).
- Cherdantseva TM, Bobrov IP, Klimachev VV, et al. Prognostic value of the study of the density distribution tumor-associated of macrophages in kidney. *Modern problems of science and education* 2016; (3): 21–35. Russian (Черданцева Т. М., Бобров И. П., Климачев В. В. и др. Прогностическое значение исследования плотности распределения опухолеассоциированных макрофагов при раке почки. *Современные проблемы науки и образования*, 2016; (3): 21–35). <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24846>
- Behnes CL, Bremmer of F, Hemmerlein B, et al. Tumor-associated macrophages are involved in tumor progression in papillary renal cell carcinoma. *Virchows Arch* 2014; 464 (2): 191–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24327306?dopt=Abstract>
- Sosnina AV, Autenshlyus AI, Velikaya NV, et al. Cytokine-producing function of peripheral blood cells in colorectal cancer Patients. *Medical Immunology* 2011; 13 (2-3): 197–204. Russian (Соснина А. В., Аутеншлюс А. И., Великая Н. В. и др. Цитокинпродуцирующая функция клеток периферической крови у

- больных колоректальным раком. Медицинская иммунология 2011; 13 (2-3): 197–204.
30. Velikaya NV, Vankhalsky ES, Mikhaylova ES, et al. Antibodies to TNF α and IFN γ at the adenocarcinomas of a digestive tract. Russian Allergy Journal 2012; (1): 73–74. Russian (Великая Н.В., Ванхальский Е.С., Михайлова Е.С. и др. Антитела к TNF α и IFN γ при аденокарциномах желудочно-кишечного тракта. Российский аллергологический журнал 2012; (1): 73–74).
31. Li C, Liu B, Dai Z, et al. Knockdown of VEGF receptor-1 (VEGFR-1) impairs macrophage infiltration, angiogenesis and growth of clear cell renal cell carcinoma (CRCC). Cancer Biology and Therapy, 2011; 12 (10): 872–880.
32. Xu L, Zhu Y, Chen L, et al. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2014 Sep; 21 (9): 3142–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615178>
33. Toge H, Kojimoto Y, Shinka T, et al. Angiogenesis in renal cell carcinoma: the role of tumor-associated macrophages. Int J Urol 2009; 16 (10): 801–7.
34. Franklin RA, Liao W, Sarkar A, et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. Science 2014; 344: 921–925.
35. Sakharov VN, Litvitsky PF. Roles of Different Macrophage Phenotypes in the Pathogenesis of Some Human Diseases. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2015; 1: 26–31. Russian (Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека. Вестник РАМН 2015; 1: 26–31).
36. Chen CH, Wang CZ, Wang YH, et al. Effects of Low-Level Laser Therapy on M1 related cytokine expression in monocytes VIA histone modification. Med Infl 2014; 2014: 625048.
37. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. J Pathol 2002; 196 (3): 254–65. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1027/abstract;jse ssid=A1EA0256EDB08897DCFCBC67D7BA7745.f04t04>
38. Li M, Rathmell WK. The current status of biomarkers for renal cell carcinoma, 2011; p. 153–157. <http://www.asco.org/FSCOV2/Home/Educftion>
39. Banyra OB, Stroy AA, Shulyak AV. Tumor markers in kidney cancer diagnosing. Experimental and clinical urology 2011; (4): 72–78. Russian (Баныра О.Б., Строй А.А., Шуляк А.В. Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки. Экспериментальная и клиническая урология 2011; (4): 72–78).
40. Lukesova S, Kopecky O, Vroblava V, et al. Determination of angiogenic factors in serum by protein array in patients with renal cell carcinoma. Folia Biologica (Praha) 2008: 134–140.
41. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. J Mol Med 1999; 77 (7): 527–543.
42. Velikaya NV, Vanhalskij AV, Mihajlova ES, et al. Antibodies to TNF α and IFN γ at digestive tract adenocarcinomas. Russian Allergy Journal 2012; (1): 73–74. Russian (Великая Н.В., Ванхальский А.В., Михайлова Е.С. и др. Антитела к TNF α и IFN γ при аденокарциномах желудочно-кишечного тракта. Российский аллергологический журнал, 2012; (1): 73–74).
43. Kharchenko EP. Carcinogenesis: immune system and immunotherapy. Immunology 2011; 32 (1): 50–56. Russian (Харченко Е.П. Канцерогенез: иммунная система и иммунотерапия. Иммунология 2011; 32 (1): 50–56).
44. Tsimafeyeu I, Demidov L. Treatment options for renal cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau disease. J Cancer Res The, 2010; 6 (4): 575–7. <http://www.cancerjournal.net/text.asp?2010/6/4/575/77084>
45. Sergeeva NS, Marshutina NV. New serological tumor-associated markers (S 100, Bone TRAP 5b, UBC, TuM2-PK) in the monitoring of cancer patients. Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshhestva 2007; (1): 3–4. Russian (Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Новые серологические опухолеассоциированные маркеры (S 100, Bone TRAP 5b, UBC, TuM2-PK) в мониторинге онкологических больных. Вестник Московского онкологического общества 2007; (1): 3–4).
46. Trapeznikova MF, Glybin PA, Morozov AP, et al. Angiogenic factors in renal cell carcinoma. Oncourology 2008; (4): 82–87. Russian (Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П. и др. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. Онкоурология 2008; (4): 82–87).
47. Kugler A, Hemmerlein B, Thelen P, et al. Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma. J Urol 1998 November; 160 (5): 1914–1918.
48. Lein M, Jung K, Laube C, et al. Matrix-metalloproteinases and their inhibitors in plasma and tumor tissue of patients with renal cell carcinoma. Int J Cancer 2000; 85 (6): 801–804.
49. Hutson TE, Davis ID, Macheils JH, et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor. J Clin Oncol 2008; 26: 15.
50. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger CK, et al. The impact of body mass index (BMI) and body surface area (BSA) on treatment outcome to vascular endothelial growth factor (VEGF) — targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: Results from a large international collaboration. J Clin Oncol 2010; 28: 15 (suppl; ab-str 4524).
51. Xu CF, Bing NX, Ball HA, et al. Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related and exposure-related genes. J Clin Oncol 2011; 29 (18): 2557–64.
52. Kim HC, Lee JS, Kim SH, et al. Treatment of Sunitinib of a metastatic kidney and cellular cancer at patients with an illness von Hippel-Lindau. Cancer Res Treat 2013; 45 (4): 349–53.
53. Bobkova IN, Kozlovskaja LV, Chebotareva NV. Urinary tests of inflammation and fibrosis in the assessment of progression of chronic glomerulonephritis. Kachestvo zhizni 2006; 15 (4): 19–25. Russian (Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Чеботарева Н.В. Мочевые тесты воспаления и фиброза в оценке прогрессирования хронического гломерулонефрита. Качество жизни 2006; 15 (4): 19–25).
54. Popkov VM, Durnov DA, Zaharova NB, et al. Diagnostic value of angiogenesis rates in renal-cell carcinoma. Medicinskij vestnik Bashkortostana 2015; (3): 184–187. Russian (Попков В.М., Дурнов Д.А., Захарова Н.Б. и др. Значение факторов ангиогенеза в диагностике рака почки. Медицинский вестник Башкортостана 2015; (3): 184–187).
55. Nikolsky YE, Chekhonatskaya ML, Zakharova NB, et al. Magnetic resonance imaging and biomarkers of serum and urine wile diagnostics of kidney cancer. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2016; 12 (1): 52–56. Russian (Никольский Ю.Е., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б. и др. Магнитно-резонансная томография и биомаркеры сыворотки крови и мочи в диагностике рака почки. Саратовский научно-медицинский журнал 2016; 12 (1): 52–56).
56. Lein M, Jung K, Laube C, et al. Matrix-metalloproteinases and their inhibitors in plasma and tumor tissue of patients with renal cell carcinoma. Int J Cancer 2000; 85 (6): 801–804.
57. Glybochko PV, Durnov DA, Ponukalin AN, et al. Diagnostic significance of metabolic TUM2PK tumor marker and vascular endothelial growth factor (VEGF) in tumor staging of renal cell carcinoma. Medicinskij vestnik Bashkortostana 2011; 6 (2): 234–239. Russian (Глыбочко П.В., Дурнов Д.А., Понукалин А.Н. и др. Диагностическое значение метаболического онкомаркера TuM2PK и фактора роста эндотелия сосудов в стадировании опухолевого процесса при раке почки. Медицинский вестник Башкортостана 2011; 6 (2): 234–239).
58. Matveev BP, ed. Clinical oncurology. M.: Verdana, 2011. 934 p. Russian (Клиническая онкоурология / под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2011; 934 с.).
59. Gorelov AI, Soldatenkov AV, Gorelov DS, et al. Modern aspects of forecasting of cancer of kidney (review of literature). Vestnik S.-Peterb. Un-ta 2008; 11 (4): 153–165. Russian (Горелов А.И., Солдатенков А.В., Горелов Д.С. и др. Современные аспекты прогнозирования рака почки (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета 2008; 11 (4): 153–165).
60. Golubnitschaja O, Costigliola V, EPMA: General Report and Recommendations in Predictive, Preventive and Personalized Medicine 2012: White Paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine. The EPMA J 2012; 3: 14.
61. Komohara Y, Hasita H, Ohnishi K, et al. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma. Cancer Sci 2011; 102: 1424–1431. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21453387>