

УДК 616.61-006

РАК ПОЧКИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**CANCER OF THE KIDNEY IN THE AGE ASPECT**

**М.А. Чаплыгина¹, Т.В. Павлова¹, К.И. Прощаев², И.А. Павлов³,
В.А. Марковская¹, А.В. Нестеров¹
M.A. Chaplygina¹, T.V. Pavlova¹, K.I. Proshhaev², I.A. Pavlov³,
V.A. Markovskaja¹, A.V. Nesterov¹**

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85,

²⁾ Автономная некоммерческая организация
«Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,
Россия, 125319, г. Москва, ул. 1-я Аэропортовская, дом 6, пом. VI, комн. 1–4

³⁾ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Белгородский онкологический диспансер»,
Россия, 308010, г. Белгород, ул. Куйбышева, 1

¹⁾ Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

²⁾ Non-profit organization «Research medical center «Gerontology»,
Russia, 125319, Moscow, 1 Aeroportovskaya St., 6, VI, r. 1–4

³⁾ «Belgorod oncology dispensary», Russia, 308010, Belgorod, Kujbysheva St., 1

E-mail: chaplygina@bsu.edu.ru

Аннотация

Определение уровня содержания серологических биомаркеров при злокачественных новообразованиях является одним из фундаментальных направлений скрининговых методов. Были определены количественные пороговые значения серологических биомаркеров при раке почки у пациентов разных возрастных групп при различной степени распространения опухолевого процесса. В исследовании приняло участие 88 пациентов, страдающих раком почки, которые были разделены на 2 группы по возрастному критерию. В первую группу (возраст от 40 до 49 лет) вошли пациенты, средний возраст которых составил 44.3 ± 0.45 года, во вторую (от 60 до 69 лет) – больные 68.0 ± 0.78 лет. Каждая группа подразделялась на 3 подгруппы в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса (без метастатического поражения, с метастазами в региональных лимфатических узлах и с отдаленными метастазами). В образцах сыворотки крови иммуноферментным анализом определяли уровень концентрации TNF- α (пг/мл), IL-12 (пг/мл), FGF (пг/мл), VEGF (пг/мл), IGF-1 (пг/мл), TuM2Pк (Ед/мл), общего PSA (нг/мл). При этом в обеих возрастных группах при сравнении показателей между пациентами с разной степенью распространенности метастазов концентрация в крови TuM2Pк, IL-12, FGF, VEGF, IGF-1, TNF- α выше у пациентов с наиболее распространенным опухолевым процессом. Содержание TuM2Pк и TNF- α достоверно выше в группах пациентов с более выраженным метастатическим процессом в любом возрасте. В пожилом возрасте данная концентрация достоверно выше при наличии отдаленных метастазов и метастазов в региональных лимфоузлах. Концентрация IL-12, FGF, VEGF, IGF-1 также достоверно выше в группах с более выраженным онкопроцессом в независимости от возраста, но уровень их содержания в пожилом возрасте ниже относительно групп среднего возраста.



Abstract

Determining the level of serological biomarkers in malignant neoplasms is one of the fundamental directions of screening methods. Quantitative threshold values of serological biomarkers for kidney cancer in patients of different age groups were determined at different degrees of spread of the tumor process. The study involved 88 patients with kidney cancer, which were divided into 2 groups according to the age criterion. The first group (age from 40 to 49 years) included patients whose mean age was 44.3 ± 0.45 years, in the second (from 60 to 69 years) - patients 68.0 ± 0.78 years. Each group was divided into 3 subgroups depending on the degree of prevalence of the tumor process (without metastatic lesion, with metastases in regional lymph nodes and with distant metastases). In serum samples, by means of enzyme immunoassay, the level of concentration of TNF- α (pg/ml), IL-12 (pg/ml), FGF (pg/ml), VEGF (pg/ml), IGF-1 (pg/ml), TuM2Pk (U/ml), total PSA (ng/ml). At the same time, in both age groups, the concentration in the blood of TuM2Pk, IL-12, FGF, VEGF, IGF-1, TNF- α is higher in the groups with the most common tumor process when comparing the rates between patients with different prevalence of metastases. The content of TuM2Pk and TNF- α is significantly higher in groups of patients with a more pronounced metastatic process at any age. In elderly age, this concentration is significantly higher in the presence of distant metastases and metastases in regional lymph nodes. The concentration of IL-12, FGF, VEGF, IGF-1 is also significantly higher in groups with more pronounced oncoprocesses, regardless of age, but their level in elderly age is lower relative to middle-aged groups.

Ключевые слова: биологические маркеры, пожилой возраст, рак почки.

Keywords: biological markers, advanced age, renal cancer.

Введение

Одной из основных проблем современного научного общества в настоящее время является увеличение заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний, а вопросы онкоурологии приобретают все большую актуальность. В структуре смертности на 2015 год в Российской Федерации злокачественные новообразования занимают второе место (15.5%) после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Средний возраст у пациентов с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования на 2015 год составил 64.2, в 2005 году средний возраст был равен 63.4 года [Павлова и др., 2014; Каприн и др., 2015; Головачев и др., 2016]. Изучение опухолей также представляет интерес для специалистов геронтологического профиля ввиду особенностей распространенности данной патологии в пожилом и старческом возрасте [Чаплыгина и др., 2012; Имянитов, 1999; Кишкун, 2008].

По данным доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованного в 2015 году, к 2050 г. число людей старше 60 лет удвоится [ВОЗ, 2015]. Вопросы диагностики опухолевого процесса у лиц пожилого и старческого возраста мало отличаются от таковых у лиц зрелого возраста, но алгоритм обследования претерпел изменения в связи с появлением современных инновационных диагностических методов [Павлова и др., 2016, 2012; Чаплыгина и др., 2014]. В настоящее время среди урологических опухолей рак почки занимает 3 место после рака предстательной железы и мочевого пузыря, а среди причин смертности злокачественные новообразования почек занимают первое место [Ховари и др., 2011].

Между кровью, межклеточной жидкостью и лимфой осуществляется постоянный обмен, направленный на обеспечение непрерывного поступления к клеткам организма необходимых веществ и удаление продуктов жизнедеятельности. Исследование крови является одним из наиболее перспективных направлений в изучении процессов старения и онкологических заболеваний [Башук и др., 2014; Павлова и др., 2013; Чаплыгина и др., 2013]. Для злокачественных новообразований почки наиболее актуально комплексное исследование крови с определением биологических маркеров [Глыбочко и др. 2011; Дурнов и др., 2009; Сергеева и др., 2007; Попков и др., 2014].

Цель

Целью исследования явилось изучение содержания серологических биомаркеров при раке почки в группах и подгруппах пациентов, отличающихся по возрастному критерию и характеру распространённости опухолевого процесса.

Материалы и методы исследования

Было исследовано 88 пациентов, страдающих раком почки, которые в соответствии с возрастом сформировали 2 основные группы: группа пациентов среднего возраста (от 40 до 49 лет) и пожилого (возраст от 60 до 69 лет). Первая включала в себя 40 пациентов среднего возраста (средний возраст 44.3 ± 0.45), из которых 14 заболевших без метастазов, 13 – с метастазами в региональные лимфатические узлы и 13 – с отдаленными метастазами. Вторая – 44 пациентов пожилого возраста (средний возраст 68.0 ± 0.78), из которых 15 не имели метастазов, 14 – с метастазами в региональные лимфатические узлы и 15 – с отдаленными метастазами.

В образцах сыворотки крови изучали уровень концентрации семи наиболее часто используемых в диагностике серологических маркеров: фактор некроза опухолей альфа (Tumor Necrosis Factor, TNF- α), интерлейкин 12 (Interleukin 12, IL-12), фибробластический фактор роста (Fibroblast Growth Factors, FGF), фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), инсулиноподобный фактор роста (соматомедин) (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1), опухолевая пируваткиназа типа M2 (Tumor Pyruvate Kinase Type M2, TuM2Pk), простатспецифический антиген (Prostate Specific Antigen, PSA общий). Определение концентрации проводили методом иммуноферментного анализа с применением диагностических наборов фирмы Fujirebio Diagnostics (Швеция). Иммуноферментный анализ осуществляли с применением оборудования (ридер, вошер) фирмы Stat Fax (США). Полученные данные обрабатывались на персональном компьютере с последующим анализом результатов в программе «Microsoft Excel».

Результаты исследования

Данные исследования серологических биомаркеров при раке почки в группах и подгруппах пациентов, отличающихся по возрастному критерию и характеру распространенности опухолевого процесса представлены в таблице 1.

Исследование иммуногистохимического статуса у пациентов среднего возраста, страдавших раком почки без метастазов, показало варьирование концентрации в плазме крови основных опухоль-ассоциированных маркеров. Так, уровень содержания TNF- α достигал 135.39 ± 2.73 пг/мл, IL-12 – 72.80 ± 1.43 пг/мл. Концентрация FGF была равна 126.41 ± 1.87 пг/мл, VEGF – 343.97 ± 10.15 пг/мл, IGF-1 – 154.09 ± 2.92 пг/мл, TuM2Pk – 34.04 ± 1.62 Ед/мл, а общего PSA – 9.48 ± 1.46 нг/мл.

При сравнении в группе с распространенными метастазами в региональные лимфатические узлы у пациентов того же возраста показатели были достоверно ($p < 0.01$) выше. Так, содержание TNF- α было равно 167.67 ± 3.03 пг/мл, а IL-12 – до 93.39 ± 2.07 пг/мл. Концентрация FGF достигала 140.89 ± 1.35 пг/мл, VEGF – до 529.49 ± 17.71 пг/мл, а IGF-1 – до 183.95 ± 2.18 пг/мл. Уровень содержания TuM2Pk соответствовал 41.12 ± 0.80 Ед/мл, а общего PSA – до 15.28 ± 1.15 нг/мл.

Для группы пациентов среднего возраста с диагностированными отдаленными метастазами, страдавших раком почки, уровень содержания всех изучаемых показателей иммуногистохимического статуса был достоверно ($p < 0.01$) выше в отношении групп пациентов и с отсутствием метастазов, и с метастазами в региональных лимфоузлах, страдавших раком почки, за исключением общего PSA. При этом содержание TNF- α составило 195.32 ± 2.30 пг/мл, IL-12 – 117.31 ± 2.43 пг/мл, TuM2Pk – 55.26 ± 1.25 Ед/мл, а PSA общего – 13.65 ± 0.74 нг/мл. Уровень концентрации FGF достигал 161.55 ± 1.79 пг/мл, VEGF – 718.15 ± 15.56 пг/мл, а IGF-1 – 227.00 ± 3.70 пг/мл.

Таблица
Tabl.

Содержание основных серологических биомаркеров в плазме крови при раке почки у людей среднего (44.30±0.80) и пожилого (69.79±0.88) возраста, при динамике распространения опухолевого процесса
The content of the main serological biomarkers in blood plasma for kidney cancer in middle-aged people (44.30±0.80) and elderly (69.79±0.88) age, with the dynamics of the spread of the tumor process

Серологические онкомаркеры	Группа больных без метастазов		Группа больных с метастазами в региональных лимфоузлах		Группа больных с отдаленными метастазами	
	Пациенты среднего возраста	Пациенты пожилого возраста	Пациенты среднего возраста	Пациенты пожилого возраста	Пациенты среднего возраста	Пациенты пожилого возраста
TNF-α (пг/мл)	135.39±2.73 xx, xxx, y, yy, yyy	160.12±2.13 x, xxx, yy, yyy	167.67±3.03 x, xxx, yy, yyy	187.02±2.39 x, xx, y, yyy	195.32±2.3 0 x, xx, y, yyy	220.29±2.27 x, xx, xxx, y, yy
IL-12 (пг/мл)	72.80±1.43 xx, xxx, y, yy, yyy	60.29±0.78 x, xx, xxx, yy, yyy	93.39±2.07 x, xxx, y, yy, yyy	72.20±1.75 xx, xxx, y, yy, yyy	117.31±2.43 x, xx, y, yy, yyy	94.54±1.82 x, xxx, y, yy
FGF (пг/мл)	126.41±1.87 xx, xxx, y, yy, yyy	102.93±1.78 x, xx, xxx, yy, yyy	140.89±1.35 x, xxx, y, yy, yyy	119.32±1.24 x, xx, xxx, y, yy, yyy	161.55±1.79 x, xx, y, yy, yyy	134.10±1.56 x, xx, xxx, y, yy
VEGF (пг/мл)	343.97±10.1 5 xx, xxx, y, yy, yyy	230.67±10.5 8 x, xx, xxx, yy, yyy	529.49±17.7 1 x, xxx, y, yy, yyy	341.25±10.1 4 xx, xxx, y, yy, yyy	718.15±15.5 6 x, xx, y, yy, yyy	537.30±16.4 1 x, xxx, y, yy
IGF-1 (пг/мл)	154.09±2.92 xx, xxx, y, yy, yyy	134.14±1.33 x, xx, xxx, yy, yyy	183.95±2.18 x, xxx, y, yy, yyy	158.61±2.08 xx, xxx, y, yy, yyy	227.00±3.70 x, xx, y, yy, yyy	187.33±2.10 x, xxx, y, yy
TuM2Pк (Ед/мл)	34.04±1.62 xx, xxx, y, yy, yyy	38.79±0.92 xxx, yy, yyy	41.12±0.80 x, xxx, yy, yyy	45.43±0.75 x, xx, xxx, y, yy, yyy	55.26±1.25 x, xx, y, yy, yyy	64.30±1.50 x, xx, xxx, y, yy
PSA общий (нг/мл)	9.48±1.46 xx, yy, yyy	12.87±1.25 yy, yyy	15.28±1.15 x, yy, yyy	21.77±1.42 x, xx, xxx, y	13.65±0.74 yy, yyy	22.01±1.23 x, xx, xxx, y

Примечание:

- x p < 0.01 в сравнении с группой больных раком почки без метастазов среднего возраста;
- xx p < 0.01 в сравнении с группой больных раком почки с метастазами в региональных лимфатических узлах среднего возраста;
- xxx p < 0.01 в сравнении с группой больных раком почки с отдаленными метастазами среднего возраста;
- y p < 0.01 в сравнении с группой больных раком почки без метастазов пожилого возраста;
- yy p < 0.01 в сравнении с группой больных раком почки с метастазами в региональных лимфатических узлах пожилого возраста;
- yyy p < 0.01 в сравнении с группой больных раком почки с отдаленными метастазами пожилого возраста

Для пациентов в пожилом возрасте, имевших рак почки без метастазов, был отмечен следующий уровень концентрации серологических опухоль-ассоциированных маркеров: TNF-α – 160.12±2.13 пг/мл, IL-12 – 60.29±0.78 пг/мл, FGF – 102.93±1.78 пг/мл, VEGF – 230.67±10.58 пг/мл, IGF-1 – 134.14±1.33 пг/мл, TuM2Pк – 38.79±0.92 Ед/мл, PSA общий – 12.87±1.25 нг/мл. При этом уровень концентрации TNF-α был достоверно (p<0.01) выше в сравнении с группой среднего возраста больных раком почки без метастазов и достоверно (p<0.01) ниже в сравнении с группой пациентов среднего возраста больных раком почки с отдаленными метастазами. Концентрация IL-12, FGF, VEGF и IGF-1 была достоверно (p<0.01) ниже по сравнению с группами среднего возраста больных раком почки без метастазов и разной степенью распространенности метастазов. Уровень содержания TuM2Pк был достоверно (p<0.01) ниже по отношению к группе пациентов сред-

него возраста больных раком почки с отдаленными метастазами. Изменение уровня общего PSA носило статистически не значимый характер.

В группе пациентов пожилого возраста, страдавших раком почки с наличием метастазов в региональных лимфатических узлах, было определено следующее значение маркеров: TNF- α – 187.02 \pm 2.39 пг/мл, IL-12 – 72.20 \pm 1.75 пг/мл, FGF – 119.32 \pm 1.24 пг/мл, VEGF – 341.25 \pm 10.14 пг/мл, IGF-1 – 158.61 \pm 2.08 пг/мл, TuM2Pк – 45.43 \pm 0.75 Ед/мл, PSA общий – 21.77 \pm 1.42 нг/мл. В сравнении с пациентами, больными раком почки без метастазов той же возрастной группы, уровень содержания всех изучаемых показателей иммуногистохимического статуса был достоверно ($p < 0.01$) выше. При сопоставлении полученных результатов с таковыми у лиц среднего возраста были отмечены достоверные ($p < 0.01$) изменения. Так, содержание TNF- α было достоверно ($p < 0.01$) выше в сравнении с группами среднего возраста без метастазов и метастазами в региональных лимфатических узлах. Содержание IL-12, VEGF и IGF-1 было достоверно ($p < 0.01$) ниже в сравнении с группами пациентов среднего возраста с метастазами в региональных лимфатических узлах и отдаленными метастазами. Концентрация FGF была достоверно ($p < 0.01$) ниже относительно групп среднего возраста с разной степенью метастазирования. Уровень содержания TuM2Pк был достоверно ($p < 0.01$) выше по сравнению с группами среднего возраста без метастазов и метастазами в региональных лимфоузлах, и ниже ($p < 0.01$) в сравнении с группой пациентов среднего возраста и отдаленными метастазами. Содержание общего PSA было достоверно ($p < 0.01$) выше по отношению к группам среднего возраста больных раком почки без метастазов и разной степенью метастазирования.

При исследовании плазмы крови у пациентов пожилого возраста с диагностированным раком почки и отдаленными метастазами было характерно следующее значение биомаркеров: TNF- α – 220.29 \pm 2.27 пг/мл, IL-12 – 94.54 \pm 1.82 пг/мл, FGF – 134.10 \pm 1.56 пг/мл, VEGF – 537.30 \pm 16.41 пг/мл, IGF-1 – 187.33 \pm 2.10 пг/мл, TuM2Pк – 64.30 \pm 1.50 Ед/мл, PSA общий – 22.01 \pm 1.23 нг/мл. В сравнении с группами пациентов, больными раком почки без метастазов того же возраста, концентрация всех изучаемых показателей иммуногистохимического статуса была достоверно ($p < 0.01$) выше, а при сравнении с группами пациентов, больными раком почки с метастазами в региональных лимфатических узлах той же возрастной группы, также достоверно ($p < 0.01$) выше, за исключением общего PSA. При сопоставлении полученных результатов с таковыми у лиц среднего возраста также наблюдалось достоверное ($p < 0.01$) изменение уровней концентрации. Так, содержание TNF- α , TuM2Pк и общего PSA было достоверно ($p < 0.01$) выше в сравнении с группами среднего возраста без метастазов и разной степенью метастазирования. Концентрация IL-12, VEGF и FGF была достоверно ($p < 0.01$) выше в отношении группы среднего возраста без метастазов и ниже в сравнении с группой среднего возраста с отдаленными метастазами. Степень достоверности ($p < 0.01$) изменения концентрации опухоль-ассоциированных маркеров в сравнении с другими исследуемыми группами также представлена в таблице.

Выводы

1. При раке почки у пациентов среднего возраста с распространенными метастазами в региональные лимфатические узлы в сравнении с группой больных раком почки без метастазов того же возраста концентрации TNF- α , IL-12, FGF, VEGF, IGF-1, TuM2Pк и общего PSA выше.

2. У пациентов среднего возраста с раком почки и диагностированными отдаленными метастазами уровня содержания TNF- α , IL-12, FGF, VEGF, IGF-1, TuM2Pк выше относительно групп пациентов без метастазов, и с метастазами в региональных лимфоузлах той же возрастной группы.

3. У пациентов пожилого возраста страдавших раком почки пожилого возраста с распространенными метастазами в региональные лимфатические узлы уровень содержания TNF- α , IL-12, FGF, VEGF, IGF-1, TuM2Pк и общего PSA выше в сравнении с группой больных раком почки без метастазов того же возраста.



4. В пожилом возрасте при раке почки с наличием отдаленных метастазов содержание TNF- α , IL-12, FGF, VEGF, IGF-1, TuM2Pк выше относительно групп пациентов без метастазов, и с метастазами в региональных лимфоузлах той же возрастной группы. А также концентрация общего PSA выше в сравнении с группой больных раком почки без метастазов того же возраста.

5. Была определена разница концентраций биомаркеров при сравнении возрастных групп у пациентов со злокачественным поражением почки при сходном характере распространённости опухолевого процесса. Так, у лиц пожилого возраста количественное значение уровня TNF- α выше, а концентрация IL-12, FGF, VEGF, IGF-1 ниже относительно группы лиц среднего возраста как при отсутствии метастатического процесса, так и с наличием отдаленных метастазов и метастазами в региональных лимфатических узлах.

Список литературы

References

1. Башук В.В., Павлова Т.В., Прощаев К.И., Башук И.П. 2014. Кровь как таргетная система процессов старения. *Фундаментальные исследования*. 7 (5): 1010–1015.
Bashuk V.V., Pavlova T.V., Proshhaev K.I., Bashuk I.P. 2014. Krov' kak targetnaja sistema processov starenija. *Fundamental'nye issledovanija*. 7 (5): 1010–1015. (in Russian)
2. ВОЗ. Официальный ежегодный отчет. Женева. 2015.
VOZ. Oficial'nyj ezhegodnyj otchet. Zheneva. 2015. (in Russian)
3. ВОЗ. Рак. Информационный бюллетень № 297. Февраль 2015 г.
VOZ. Rak. Informacionnyj bjulleten' № 297. Fevral' 2015 g. (in Russian)
4. Глыбочко П.В., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Дурнов Д.А. 2011. Клинико-диагностическое значение эндотелиального фактора роста в диагностике опухоли почки. *Онкоурология: материалы VI конгресса российского общества онкоурологов*. М. 217–218.
Glybochko P.V., Zaharova N.B., Ponukalin A.N., Durnov D.A. 2011. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie jendotelial'nogo faktora rosta v diagnostike opuholi pochki. *Onkourologija: materialy VI kongressa rossijskogo obshhestva onkourologov*. М. 217–218. (in Russian)
5. Головачев С.В., Нургалиев Н.С., Камарли З.П., Макимбетов Э.К. 2016. Состояние онкологической помощи и эпидемиология рака предстательной железы в центральноазиатских республиках. *Онкоурология*. 3 (12): 82–68.
Golovachev S.V., Nurgaliev N.S., Kamarli Z.P., Makimbetov Je.K. 2016. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi i jepidemiologija raka predstatel'noj zhelezy v central'noaziatskih respublikah. *Onkourologija*. 3 (12): 82–68. (in Russian)
6. Дурнов Д.А. 2009. Перспективы использования серологических маркеров при раке почки. Молодежь и наука: итоги и перспективы: материалы межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Саратов. 113–114.
Durnov D.A. 2009. Perspektivy ispol'zovanija serologicheskikh markerov pri rake pochki. Molodezh' i nauka: itogi i perspektivy: materialy mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem. Saratov. 113–114. (in Russian)
7. Имянитов Е.Н. 1999. Геронтологические аспекты молекулярной онкологии. *Успехи геронтологии*, 3: 111–115.
Imjanitov E.N. 1999. Gerontologicheskie aspekty molekularnoj onkologii. *Uspеhi gerontologii*, 3: 111–115. (in Russian)
8. Кишкун А.А. 2008. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 976.
Kishkun A.A. 2008. Biologicheskij vozrast i starenie: vozmozhnosti opredelenija i puti korrekcii: Rukovodstvo dlja vrachej. М.: GJeOTAR-Media. 976. (in Russian)
9. Павлова Т., Чаплыгина М., Павлов И., Бессмертный Д., Марковская В. 2014. Новое в диагностике рака предстательной железы у пожилых пациентов. *Врач*. 6: 36–38.
Pavlova T., Chaplygina M., Pavlov I., Bessmertnyj D., Markovskaja V. 2014. Novoe v diagnostike raka predstatel'noj zhelezy u pozhilyh pacientov. *Vrach*. 6:36–38 (in Russian)
10. Павлова Т.В., Куликовский В.Ф., Павлова Л.А. 2016. Клиническая и экспериментальная морфология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 256.
Pavlova T.V., Kulikovskij V.F., Pavlova L.A. 2016. Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfolo-gija. – М.: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo». 256. (in Russian)

11. Павлова Т.В., Прощаев К.И., Жернакова Н.И., Башук В.В., Позднякова Н.М., Селиванова А.В. 2013. Инновационные технологии в оценке морфологических свойств клеток-мишеней преждевременного старения (на примере эритроцитов) Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 21 (1): 55–62.

Pavlova T.V., Proshhaev K.I., Zhernakova N.I., Bashuk V.V., Pozdnjakova N.M., Selivanova A.V. 2013. Innovacionnyye tehnologii v ocenke morfologicheskikh svojstv kletok-mishenej prezhdvremenennogo starenija (na primere jeritrocitov) Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija Medicina. Farmacija. 21 (1): 55–62. (in Russian)

12. Павлова Т.В., Прощаев К.И., Сумин С.А., Петрухин В.А., Башук В.В., Сырцева И.С., Селиванова А.В., Чаплыгина М.А. 2012. Исследование крови с помощью наноструктурных морфологических методов (статья). Научные ведомости БелГУ. вып. 20/2. 22 (141):19–22.

Pavlova T.V., Proshhaev K.I., Sumin S.A., Petruhin V.A., Bashuk V.V., Syrceva I.S., Selivanova A.V., Chaplygina M.A. 2012. Issledovanie krovi s pomoshh'ju nanostrukturnyh morfologicheskikh metodov (stat'ja). Nauchnye vedomosti BelGU. вып. 20/2. 22 (141):19–22. (in Russian)

13. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. 2015. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 236.

Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. 2015. Sostojanie onkologicheskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2014 godu. M.: MNIOI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii. 236. (in Russian)

14. Попков В. М., Захарова Н. Б. Никольский Ю. Е. 2014. Биомаркеры в развитии современных методов диагностики и лечения рака почки. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 1 (4): 5–6

Popkov V. M., Zaharova N. B. Nikol'skij Ju. E. 2014. Biomarkery v razvitii sovremennyh metodov diagnostiki i lechenija raka pochki. Bjul'teten' medicinskih internet-konferencij. 1 (4): 5–6 (in Russian)

15. Сергеева В. С., Маршутина Н. В., Солохина М. П., Парилова Н. К. 2007. Опухолевые маркеры в активном выявлении злокачественных новообразований и мониторинге онкологических больных. Здоровье и образование в XXI веке. 9: 198

Sergeeva V. S., Marshutina N. V., Solohina M. P., Parilova N. K. 2007. Opuholevye markery v aktivnom vyjavlenii zlokachestvennyh novoobrazovanij i monitoringe onkologicheskikh bol'nyh. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 9: 198 (in Russian)

16. Ховари Л.Ф., Шаназаров Н.А. 2011. Диагностика рака почки: современные тенденции. Фундаментальные исследования. 7: 256–261.

Hovari L.F., Shanazarov N.A. 2011. Diagnostika raka pochki: sovremennye tendencii. Fundamental'nye issledovanija. 7: 256–261. (in Russian)

17. Чаплыгина М.А., Прощаев К.И. Павлова Т.В. 2013. Молекулярно-биологическая диагностика возрастной урологической и онкоурологической патологии (обзорная статья). Геронтологический журнал им В.Ф. Купревичаю. 4 (1–2): 48–54.

Chaplygina M.A., Proshhaev K.I. Pavlova T.V. 2013. Molekuljarno-biologicheskaja diagnostika vozrastnoj urologicheskoj i onkourologicheskoj patologii (obzornaja stat'ja). Gerontologicheskij zhurnal im V.F. Kuprevicha. 4 (1–2): 48–54. (in Russian)

18. Чаплыгина М.А., Прощаев К.И., Павлова Т.В., Полторацкий А.Н. 2012. Проблемы современной героонкопультмонологии и перспективы развития (статья). «Научные ведомости БелГУ». вып. 20/2. 22 (141):104–107.

Chaplygina M.A., Proshhaev K.I., Pavlova T.V., Poltorackij A.N. 2012. Problemy sovremennoj geroonkopul'monologii i perspektivy razvitija (stat'ja). «Nauchnye vedomosti BelGU». вып. 20/2. 22 (141):104–107. (in Russian)

19. Чаплыгина М.А., Харченко Ю.А., Павлова Т.В., Прощаев К.И., Павлов И.А., Марковская В.А. 2014. Инновационные методы исследования в онкологии. Международный журнал экспериментального образования. 5 (1): 36–40.

Chaplygina M.A., Harchenko Ju.A., Pavlova T.V., Proshhaev K.I., Pavlov I.A., Markovskaja V.A. 2014. Innovacionnyye metody issledovanija v onkologii. Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija. 5 (1): 36–40. (in Russian)