

С. С. Жумакаева, Ю. М. Фоменко, А. М. Жумакаева

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ОНКОЛОГИИ

Кафедра онкологии Карагандинского государственного медицинского университета  
(Караганда, Казахстан)

---

Представленный в обзоре литературы материал показывает, что в настоящее время нет однозначного мнения относительно источников внеклеточных нуклеиновых кислот крови, о механизмах, обеспечивающих их циркуляцию и выведение из кровяного русла. Несмотря на то, что наличие специфических мРНК в крови онкологических больных может в будущем иметь существенное диагностическое значение, необходимо верифицировать исследование на более масштабных контингентах больных. Тем не менее, очевидны перспективы их изучения в диагностической медицине.

Ключевые слова: онкология, нуклеиновые кислоты, диагностика, рак, опухолевые маркеры

---

Диагностика рака на генетическом уровне, базирующаяся на анализе циркулирующих в биологических жидкостях нуклеиновых кислот, находится на пороге массового внедрения в клиническую деятельность. На сегодняшний день большой интерес представляют внеклеточные нуклеиновые кислоты, они же свободно циркулирующие в крови человека, перспективной является возможность их успешного применения в качестве опухолевых маркеров. Свободно циркулирующие фрагменты опухолевой ДНК потенциально позволяют получить всеобъемлющую информацию о генетических характеристиках опухоли. Они могут быть измерены как количественно, так и расценены качественно. Биохимической особенностью опухоли являются присущие ей и вызываемые ее влиянием сдвиги в обмене веществ большинства тканей организма и гомеостаза в целом. Учитывая вызванную нерегулируемым ростом колоссальную потребность опухоли в нуклеиновых кислотах, соответственно в их предшественниках, а также исходя из этого, можно предположить, что ключевые ферменты метаболизма пиримидиновых и пуриновых нуклеотидов ДНК могут быть показателями неопластической трансформации клетки. Ввиду текущей тенденции имеются множество различных исследований, посвященных внеклеточным нуклеиновым кислотам [1, 3].

Если говорить в целом, то пациенты со злокачественными опухолями имеют более высокое содержание циркулирующей ДНК (цДНК), в сравнении со здоровыми людьми, что обусловлено дополнительным поступлением в кровотоки фрагментов ДНК, выделяющихся из опухолевых клеток [19, 20, 54]. Количество цДНК зависит от массы злокачественного новообразования в организме пациента, так

как с увеличением объема опухоли происходит синхронное нарастание опухолевых клеток, подвергшихся апоптозу и некрозу, что в свою очередь является следствием увеличения количества цДНК. Помимо объема опухолевой массы, количество выделяемой в кровотоки цДНК также может зависеть от гистологического типа опухоли, размера опухолевых очагов и соответственно их васкуляризации [32]. Доля опухолевой ДНК в общем количестве цДНК может составлять от 0,01 до 90% [46].

Впервые цДНК в крови были обнаружены более чем 60 лет назад [36]. Наличие свободно циркулирующих ДНК и РНК в крови здоровых лиц и онкологических больных объясняется, по всей видимости, такими процессами, как апоптоз и некроз опухоли [25, 56], ведущими к высвобождению клеточного содержимого, фрагментации молекул и их последующему фагоцитозу [18, 57]. Такие параметры опухоли, как стадия и ее размер, определяют процент патологических (опухолевых) ДНК, которые варьируют в весьма значительных пределах [48]. Уровень ДНК зависит от процессов, противоположных друг другу: ее поступления в кровотоки (в результате клеточного распада и секреции) и выведения из него. Клиренс цДНК является более чем продуктивным [27]: время ее полужизни в крови составляет приблизительно 15 мин, но имеются случаи, когда фиксируется снижение функциональных способностей организма, при этом оно может составлять до нескольких часов [21].

Имеются данные о диагностической значимости повышенного выше нормы уровня цДНК, возможно, отражающие увеличивающуюся массу опухоли [28, 50, 51, 55]. Не исключено, что данный факт является следствием сниженной у онкологических больных активности ДНК в плазме крови [6, 9, 12]. Кроме того,

наблюдается уменьшение уровня цДНК в крови больного после ликвидации опухолевого очага [49]. Также в других работах обнаружена корреляция повышенного уровня ДНК с онкологическим процессом [30, 45]. Учитывая эти обстоятельства, приемлемым является оценивать уровень цДНК как дополнительный показатель, а также применять его в сочетании с другими онкомаркерами.

Общеизвестно, что здоровые клетки расщепляются с образованием прерывистых мононуклеосомных фрагментов, в то время как для распада некротизированных опухолевых образований специфичны большие и гетерогенные фрагменты [18, 33, 56, 57]. Некоторые исследователи использовали в качестве диагностики метод распределения фрагментов ДНК по размеру, как из нормальных, так и опухолевых клеток [31, 47].

Впервые о наличии «транскренальной» ДНК, преодолевшей почечный барьер, стало известно в 2000 г. [27]. Имеются сведения, что в составе цДНК, выделенной из мочи беременных женщин, также были найдены короткие фрагменты ДНК плода, т.е., уже преодолевшие почечный и плацентарный барьер [13, 16, 22, 37, 43, 58]. Во время проведения исследования транскренальных фрагментов ДНК больных легочным туберкулезом были обнаружены фрагменты ДНК туберкулезной палочки [41], у больных раком носоглотки – вирусная ДНК ВЭБ [52], а также у больных опухолями поджелудочной железы и толстой кишки, происходящие из опухолевых клеток вследствие мутации K-RAS [23, 29, 42, 44, 52]. В связи с чем можно говорить об однозначной необходимости применения данного способа для пренатальной диагностики плода, выявления присутствующих в организме инфекционных агентов, а также опухолевых клеток.

В крови человека обнаруживаются как мРНК, рибосомная РНК, некодирующие РНК, так и микроРНК, которые могут свободно циркулировать как в составе нуклеопротеиновых комплексов, так и в составе покрытых мембранами микрочастиц, в том числе экзосом [5, 8, 10]. Впервые микроРНК были обнаружены в 1993 г. исследователями под руководством Ли, lin4 miРНК [35], однако более активные изучения о коротких некодирующих РНК начались с 2000 г., после обнаружения еще одной микроРНК – let7 – и установления корреляции между увеличением уровня экспрессии РНК и развитием злокачественного процесса [24]. Для злокачественных опухолей молочной железы с имеющимися метастазами в регионар-

ные лимфоузлы или же с высоким пролиферативным индексом является специфичным увеличением экспрессии let7, что дает возможность выделить группу больных с весьма неблагоприятным прогнозом [2]. Последующее обнаружение механизма координации внутриклеточных процессов посредством микроРНК, отмеченное Нобелевской премией в 2006 г., – одно из знаменательных достижений в молекулярной биологии за последние десятилетия [26]. Зрелые микроРНК (22-24 нуклеотида) являются продуктом сложного процессинга РНК предшественников, синтезирующихся на ядерных генах (в клетках человека их число в пределах 1000). Определенно, немаловажна роль этих молекул и в процессе канцерогенеза: в пролиферации клеток, апоптозе, эпителиально-мезенхимальном переходе, во взаимодействии опухоли и микроокружения, метастазировании [1]. Вышеуказанные факты указывают на необходимость пристального изучения циркулирующих микроРНК. Несмотря на имеющиеся трудности в исследовании, впервые с момента обнаружения повышенного уровня микроРНК в крови больного лимфомой в 2008 г. [14], исследование данного направления у онкологических больных стало одним из перспективных тенденций молекулярной диагностики рака [3, 5, 8, 10, 24, 35]. Выяснилось, что количество циркулирующей miR-34a в плазме крови больных раком молочной железы увеличивается соответственно стадии развития первичной опухоли и при возникновении метастазов [59]. В продолжение этого вопроса, взяв во внимание уровень miR-92, стало возможным дифференцировать опухоли толстой кишки и желудка [6]. Учитывая стремительный прогресс в данной области, можно прогнозировать расширение исследований в этой категории, а также внедрение полученных результатов в клиническую практику.

Трансформация профиля экспрессии микроРНК выявлена при развитии абсолютно всех злокачественных опухолей, причем микроРНК могут быть представлены как в роли онкогенов, так и опухолевых супрессоров [59]. Что касается мРНК, то в плазме и сыворотке крови больных с онкопатологией выявили мРНК различных генов [11, 44]. При их изучении были предприняты попытки дать оценку степени полимерности мРНК. При этом учитывалось, что в плазме крови больных этой категории активность РНКаз была существенно повышена.

Группа исследователей Croce провела исследование, в котором было установлено,

что частая делеция участка хромосомы 13q14 в клетках больного хроническим лимфолейкозом приводит к нарушению работы сразу двух микроРНК: микроРНК-15а, микроРНК-16-1 [24], которые представляют собой первые микроРНК онкосупрессоры, которые были открыты во время исследования различных функций микроРНК в канцерогенезе. В ходе исследования выяснилось, что нарушение экспрессии микроРНК в опухолевых клетках является весьма распространенным явлением в сравнении с клетками здоровых тканей [38]. Эти данные и определяют необходимость дальнейших исследований изменений, приводящих к формированию опухолевого фенотипа.

Имеются данные, свидетельствующие о наличии в плазме крови мРНК циклина D1 и тимидилатсинтазы, которые являются неутешительным признаком нечувствительности к гормонотерапии у больных раком молочной железы.

Циркулирующие внеклеточные РНК и ДНК были выделены из плазмы крови и из эритроцитов с поверхности форменных элементов крови здоровых женщин, больных фиброаденомой и раком молочной железы. Посредством метилспецифичной ПЦП продемонстрировано, что в ДНК плазмы крови метилированная форма хотя бы одного из трех генов опухолевой супрессии RASSF1A, Cyclin D2 и RARβ2 встречается у 13% больных фиброаденомой и 60% больных раком молочной железы. Методом ОТ-ПЦР в реальном времени определяли количество копий 18S рРНК, мРНК GAPDH, мРНК RASSF8, мРНК Ki-67 во внеклеточной РНК, циркулирующей в крови. Методом ROC-анализа показано, что различия концентраций 18S рРНК, мРНК RASSF8 и мРНК Ki-67 в РНК плазмы крови позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли молочной железы. Исходя из этого, анализ, основанный на определении метилированных форм генов опухолевой супрессии в циркулирующей ДНК крови и количественный анализ циркулирующих в плазме крови специфических РНК, позволяет выявлять опухоли молочной железы и дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования [3].

Внеклеточные нуклеиновые кислоты (внНК) могут появляться в моче как в результате транспорта внНК крови посредством почки, так и непосредственно из клеток, находящихся в контакте с этой биологической жидкостью. Возможно, основной источник внНК –

апоптоз клеток. Циркулирующая ДНК сильно фрагментирована, а размер фрагментов пропорционален нуклеосоме [7], помимо этого, на транспорт молекул нуклеиновых кислот из крови может также влиять и общее состояние здоровья пациента. Во внеклеточной ДНК мочи больных раком мочевого пузыря обнаружены мутации и микросателлитные нарушения, специфичные для злокачественных опухолей почки [17] и мочевого пузыря [34, 39, 40].

Также имеются исследования о нуклеопротеиновых комплексах в крови больных раком молочной железы, содержащих опухолевоспецифические белки, такие как LDOC1L, АДФ/АТФ транслоказу 3 и Lamellipodin. Эти данные указывают на то, что часть циркулирующей внеклеточной ДНК имеет опухолевое происхождение, что еще раз подтверждает практическое применение нуклеиновых кислот в качестве онкомаркеров.

Представленный в данной работе материал показывает, что в настоящее время нет однозначного мнения относительно источников внеклеточных нуклеиновых кислот крови, механизмов, обеспечивающих их циркуляцию и выведение из кровяного русла. Несмотря на то, что наличие специфических мРНК в крови онкологических больных может в будущем иметь существенное диагностическое значение, необходимо верифицировать на более масштабных контингентах больных. Тем не менее, очевидны перспективы их применения в диагностической медицине.

### ЛИТЕРАТУРА

1 Внеклеточные нуклеиновые кислоты как маркеры опухолевого роста /В. Н. Кондратова, И. В. Ботезату, В. П. Шелепов, А.В. Лихтенштейн //Рос. биотерапевт. журн. – 2013. – №3. – С. 3-10.

2 Федякин М. Ю. Роль микроРНК при солидных опухолях /М. Ю. Федякин, Е. О. Игнатова, С. А. Тюляндина //Злокачественные опухоли. – 2015. – №4. – С. 3-14.

3 Циркулирующие внеклеточные ДНК и РНК крови в диагностике опухолей молочной железы /Е. Ю. Рыкова, Т. Э. Скворцова, А. Л. Хоффман и др. //Биомедицинская химия. – 2008. – №1,Т. 54. – С. 94-103.

4 About the possible origin and mechanism of circulating DNA: Apoptosis and active DNA release /M. Stroun, J. Lyautey, C. Lederrey et al. // Clin. Chim. Acta. – 2001. – V. 1-2. –P. 139-142.

5 Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers /M. Li, E. Zeringer, T.

- Barta et al. //Phil. Trans. R. Soc. B. – 2014. – V. 369. – P. 201-205.
- 6 Blood deoxyribonuclease activity in health and diseases /A. V. Cherepanova, S. N. Tamkovich, V. V. Vlasov, P. P. Laktionov // Biomed. Khim. – 2007. – V. 53. – P. 488-496.
- 7 Bryzgunova O. Biochemistry /O. Bryzgunova, P. Laktionov //Biomed. Chem. – 2014. – V. 8. – P. 203-219.
- 8 Cell-free and cell-bound circulating nucleic acid complexes: mechanisms of generation, concentration and content /E. Rykova, E. Morozkin, A. Ponomaryova et al. //Expert Opin. Biol. Ther. – 2012. – V. 12. – P. S141-S153.
- 9 Circulating DNA and DNase activity in human blood /S. N. Tamkovich, A. V. Cherepanova, E. V. Kolesnikova et al. //Ann. NY. Acad. Sci. – 2006. – V. 1075. – P. 191-196.
- 10 Circulating nucleic acids as biomarkers of prostate cancer / A. Sita-Lumsden, C. Fletcher, D. Dart et al. //Biomark. Med. – 2013. – V. 7. – P. 867-877.
- 11 Cocucci E. Shedding microvesicles: artefacts no more /E. Cocucci, G. Racchetti, J. Meldolesi //Trends Cell Biol. – 2009. – V. 19. – P. 43-51.
- 12 Deoxyribonuclease activity and circulating DNA concentration in blood plasma of patients with prostate tumors /A. V. Cherepanova, S. N. Tamkovich, O. E. Bryzgunova et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2008. – V. 1137. – P. 218-221.
- 13 Detection of cell-free fetal DNA in maternal urine /S. Illanes, M. L. Denbow, R. P. Smith et al. //Prenat. Diagn. – 2006. – V. 26. – P. 1216-1218.
- 14 Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large Bcell lymphoma /C. H. Lawrie, S. Gal, H. M. Dunlop et al. //Br. J. Haematol. – 2008. – V. 141. – P. 672-675.
- 15 Detection of a K-RAS mutation in urine of patients with colorectal cancer /Y. H. Su, M. Wang, B. Aiamkitsumrit et al. //Cancer Biomarkers. – 2005. – V. 1. – P. 177-182.
- 16 Detection of Y chromosome-specific DNA in the plasma and urine of pregnant women using nested polymerase chain reaction /M. K. Yatama, A. S. Mustafa, S. Ali et al. //Prenat. Diagn. – 2001. – V. 21. – P. 399-402.
- 17 Diagnosis of renal cancer by molecular urinalysis /C. Eisenberger, M. Schoenberg, C. Enger et al. //J. Natl. Cancer Inst. – 1999. – V. 91. – P. 2028-2032.
- 18 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 et al. //Cancer Res. – 2001. – V. 61. – P. 1659-1665.
- 19 Evaluation of cell-free tumor DNA and RNA in patients with breast cancer and benign breast disease /H. Schwarzenbach, V. Miller, K. MildeLangosch et al. //Mol. BioSystems. – 2011. – V. 7 (10). – P. 2848-2854.
- 20 Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy /E. A. Papageorgiou, A. Karagrorgiou, E. Tsaliki et al. //Nat. Med. – 2011. – V. 4. – P. 510-513.
- 21 Fleischhacker M., Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer – a survey /M. Fleischhacker, B. Schmidt //Biochim. Biophys. Acta. – 2007. – V. 1775. – P. 181-232.
- 22 Fragmentation of cell-free fetal DNA in plasma and urine of pregnant women /K. Koide, A. Sekizawa, M. Iwasaki et al. //Prenat. Diagn. – 2005. – V. 25. – P. 604-607.
- 23 Free circulating mRNA in plasma from breast cancer patients and clinical outcome /V. Garcia, J. M. Garcia, C. Pena et al. //Cancer Lett. – 2008. – V. 263. – P. 312-320.
- 24 Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia /G. A. Calin, C. D. Dumitru, M. Shimizu et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – V. 99. – P. 15524-15529.
- 25 Gahan P. B. Circulating nucleic acids in plasma and serum. Recent developments /P. B. Gahan, R. Swaminathan //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2008. – V. 1137. – P. 1-6.
- 26 Ghildiyal M. Small silencing RNAs: an expanding universe /M. Ghildiyal, P. D. Zamore // Nat. Rev. Genet. – 2009. – V. 10. – P. 94-108.
- 27 Genetic analysis of DNA excreted in urine: a new approach for detecting specific genomic DNA sequences from cells dying in an organism /I. Botezatu, O. Serdyuk, G. Potapova et al. //Clin. Chem. – 2000. – V. 46. – P. 1078-1084.
- 28 High Fragmentation Characterizes Tumour-Derived Circulating DNA /F. Mouliere, B. Robert, E. Arnau Peyrotte et al. //PLoS ONE. – 2011. – V. 6. – P. 2341-2348.
- 29 Human urine contains small, 150 to 250 nucleotide-sized, soluble DNA derived from the circulation and may be useful in the detection of colorectal cancer /Y. H. Su, M. Wang, D. E. Brenner et al. //J. Mol. Diagn. – 2004. – V. 6. – P. 101-107.
- 30 Impact of platinum-based chemotherapy on circulating nucleic acid levels, protease activities in blood and disseminated tumor cells in bone marrow of ovarian cancer patients /P. Wimberger, C. Roth, K. Pantel et al. //Int. J. Cancer. – 2011. – V. 128. – P. 2572-2580.

- 31 Increased integrity of free circulating DNA in sera of patients with colorectal or periampullary cancer: direct quantitative PCR for ALU repeats /N. Umetani, J. Kim, S. Hiramatsu et al. //Clin. Chem. – 2006. – V. 52. – P. 1062-1069.
- 32 Intratumor heterogeneity of epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer and its correlation to the response to gefitinib /K. Taniguchi, J. Okami, K. Kodama et al. /Cancer sci. – 2008. – V. 99 (5). – P. 929-935.
- 33 Jiang N. The role of macrophages in generation of circulation blood nucleosomes from dead and dying cells /N. Jiang, C. F. Reich, D. S. Pisetsky //Blood – 2003. – V. 63. – P. 2002-2010.
- 34 Karnes R. A noninvasive multianalyte urine-based diagnostic assay for urothelial cancer of the bladder in the evaluation of hematuria / R. Karnes, C. Fernandez, A. Shuber //Mayo. Clin. Proc. – 2012. – V. 87. – P. 835-839.
- 35 Lee R. The C. elegans heterochronic gene lin4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin14 / R. Lee, R. Feinbaum, V. Ambros //Cell. – 1993. – V. 75. – P. 843-854.
- 36 Mandel P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme /P. Mandel, P. Metais //C. R. Acad. Sci. Paris. – 1948. – V. 142. – P. 241-243.
- 37 Maternal urine for prenatal diagnosis--an analysis of cell-free fetal DNA in maternal urine and plasma in the third trimester /S. Majer, M. Bauer, E. Magnet et al. //Prenat. Diagn. – 2007. – V. 27. – P. 1219-1223.
- 38 MicroRNA expression profiles classify human cancers /J. Lu, G. Getz, E. A. Miska et al. //Nature. – 2005. – V. 435. – P. 834-838.
- 39 Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer /L. Mao, D. Lee, M. Tockman et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – V. 91. – P. 9871-9875.
- 40 Microsatellite analysis of free tumor DNA in urine, serum, and plasma of patients: a minimally invasive method for the detection of bladder cancer /M. Utting, W. Werner, R. Dahse et al. //Clin. Cancer Res. – 2002. – V. 8. – P. 35-40.
- 41 Mycobacterium tuberculosis DNA detection in soluble fraction of urine from pulmonary tuberculosis patients /A. Cannas, D. Goletti, E. Girardi et al. //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – V. 12. – P. 146-151.
- 42 Novel applications of polymerase chain reaction to urinary nucleic acid analysis /A. V. Lichtenstein, H. S. Melkonyan, L. D. Tomei, S. R. Umansky //Methods Mol. Biol. – 2006. – V. 336. – P. 145-154.
- 43 Optimization of transrenal DNA analysis: detection of fetal DNA in maternal urine /E. M. Shekhtman, K. Anne, H. S. Melkonyan et al. //Clin. Chem. – 2009. – V. 55. – P. 723-729.
- 44 Orozco A.F. Flow cytometric analysis of circulating microparticles in plasma /A. F. Orozco, D. E. Lewis //Cytometry. – 2010. – V. 77. – P. 502-514.
- 45 Plasma cell-free DNA in ovarian cancer: an independent prognostic biomarker /A. A. Kamat, M. Baldwin, D. Urbauer et al. //Cancer – 2010. – V. 116. – P. 1918-1925.
- 46 Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate /E. Wardelmann, S. Merkelbach-Bruse, K. Pauls et al. //Clinical Cancer Res. – 2006. – V. 12 (6). – P. 1743-1749.
- 47 Prediction of breast tumor progression by integrity of free circulating DNA in serum /N. Umetani, A. E. Giuliano, S. H. Hiramatsu et al. //J. Clin. Oncol. – 2006. – V. 24. – P. 4270-4276.
- 48 Prediction of epidermal growth factor receptor mutations in the plasma/pleural effusion to efficacy of gefitinib treatment in advanced non-small cell lung cancer /G. Jian, Z. Songwen, Z. Ling et al. //J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2010. – V. 136. – P. 1341-1346.
- 49 Quantification of free circulating tumor DNA as a diagnostic marker for breast cancer /R. Catarino, M. M. Ferreira, H. Rodrigues et al. //DNA Cell Biol. – 2008. – V. 27. – P. 415-421.
- 50 Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer /G. Sozzi, D. Conte, M. Leon et al. //J. Clin. Oncol. – 2003. – V. 21. – P. 3902-3908.
- 51 Quantification of total plasma cell-free DNA in ovarian cancer using real-time PCR /A. A. Kamat, A. K. Sood, D. Dang et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1075. – P. 230-234.
- 52 Quantitative analysis of the transrenal excretion of circulating ebv dna in nasopharyngeal carcinoma patients /K. C. Chan, S. F. Leung, S. W. Yeung et al. //Clin. Cancer. Res. – 2008. – V. 14. – P. 4809-4813.
- 53 Reduced plasma RNA integrity in nasopharyngeal carcinoma patients /B. C. Wong, K. C. Chan, A. T. Chan et al. //Clin. Cancer Res. – 2006. – V. 12. – P. 2512-2516.
- 54 Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study /E. A. Raetz, M. J. Borowitz, M. Devidas et al. //J. Clin. Oncol. – 2008. – V. 24. – P. 3971-3978.
- 55 Taback B. Quantification of circulating DNA in the plasma and serum of cancer patients / B. Taback, S. J. O'Day, D. S. Hoon //Ann. NY.

Acad. Sci. – 2004. – V. 1022. – P. 17-24.

56 The origin and mechanism of circulating DNA /M. Stroun, P. Maurice, V. Vasioukhin et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – V. 906. – P. 161-168.

57 The role of macrophages in the in vitro generation of extracellular DNA from apoptotic and necrotic cells /J. J. Choi, C. F. Reich, D. S. Pisetsky //Immunology. – 2005. – V. 115. – P. 55-62.

58 Transrenal DNA as a Diagnostic Tool: Important Technical Notes /Y. H. Su, M. E. Wang, T. M. Block et al. //Ann. NY Acad. Sci. – 2004. – V. 1022. – P. 81-89.

59 Yuxia M. Circulating miR125b is a novel biomarker for screening nonsmallcell lung cancer and predicts poor prognosis /M. Yuxia, T. Zhenan, Z. J. Wei //Cancer Res. Clin. Oncol. – 2012. – V. 38. – P. 2045-2050.

### REFERENCES

1 Vnekletochnye nukleinovye kisloty kak markery opuholevogo rosta /V. N. Kondratova, I. V. Botezatu, V. P. Shelepov, A.V. Lihtenshtejn //Ros. bioterapevt. zhurn. – 2013. – №3. – P. 3-10.

2 Fedjakin M. Ju. Rol' mikroRNK pri solidnyh opuholjah /M. Ju. Fedjakin, E. O. Ignatova, S. A. Tjuljandina //Zlokachestvennye opuholi. – 2015. – №4. – P. 3-14.

3 Cirkulirujushhie vnekletochnye DNK i RNK krovi v diagnostike opuholej molochnoj zhelezy /E. Ju. Rykova, T. Je. Skvorcova, A. L. Hoffman i dr. //Biomedicinskaja himija. – 2008. – №1,T. 54. – P. 94-103.

4 About the possible origin and mechanism of circulating DNA: Apoptosis and active DNA release /M. Stroun, J. Lyautey, C. Lederrey et al. //Clin. Chim. Acta. – 2001. – V. 1-2. –P. 139-142.

5 Analysis of the RNA content of the exosomes derived from blood serum and urine and its potential as biomarkers /M. Li, E. Zeringer, T. Barta et al. //Phil. Trans. R. Soc. B. – 2014. – V. 369. – P. 201-205.

6 Blood deoxyribonuclease activity in health and diseases /A. V. Cherepanova, S. N. Tamkovich, V. V. Vlasov, P. P. Laktionov //Biomed. Khim. – 2007. – V. 53. – P. 488-496.

7 Bryzgunova O. Biochemistry /O. Bryzgunova, P. Laktionov //Biomed. Chem. – 2014. – V. 8. – P. 203-219.

8 Cell-free and cell-bound circulating nucleic acid complexes: mechanisms of generation, concentration and content /E. Rykova, E. Morozkin, A. Ponomaryova et al. //Expert Opin. Biol. Ther. – 2012. – V. 12. – P. S141-S153.

9 Circulating DNA and DNase activity in human blood /S. N. Tamkovich, A. V. Cherepano-

va, E. V. Kolesnikova et al. //Ann. NY. Acad. Sci. – 2006. – V. 1075. – P. 191-196.

10 Circulating nucleic acids as biomarkers of prostate cancer /A. Sita-Lumsden, C. Fletcher, D. Dart et al. //Biomark. Med. – 2013. – V. 7. – P. 867-877.

11 Cocucci E. Shedding microvesicles: artefacts no more /E. Cocucci, G. Racchetti, J. Meldolesi //Trends Cell Biol. – 2009. – V. 19. – P. 43-51.

12 Deoxyribonuclease activity and circulating DNA concentration in blood plasma of patients with prostate tumors /A. V. Cherepanova, S. N. Tamkovich, O. E. Bryzgunova et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2008. – V. 1137. – P. 218-221.

13 Detection of cell-free fetal DNA in maternal urine /S. Illanes, M. L. Denbow, R. P. Smith et al. //Prenat. Diagn. – 2006. – V. 26. – P. 1216-1218.

14 Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large Bcell lymphoma /C. H. Lawrie, S. Gal, H. M. Dunlop et al. //Br. J. Haematol. – 2008. – V. 141. – P. 672-675.

15 Detection of a K-RAS mutation in urine of patients with colorectal cancer /Y. H. Su, M. Wang, B. Aiamkitsumrit et al. //Cancer Biomarkers. – 2005. – V. 1. – P. 177-182.

16 Detection of Y chromosome-specific DNA in the plasma and urine of pregnant women using nested polymerase chain reaction /M. K. Yatama, A. S. Mustafa, S. Ali et al. //Prenat. Diagn. – 2001. – V. 21. – P. 399-402.

17 Diagnosis of renal cancer by molecular urinalysis /C. Eisenberger, M. Schoenberg, C. Enger et al. //J. Natl. Cancer Inst. – 1999. – V. 91. – P. 2028-2032.

18 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 et al. //Cancer Res. – 2001. – V. 61. – P. 1659-1665.

19 Evaluation of cell-free tumor DNA and RNA in patients with breast cancer and benign breast disease /H. Schwarzenbach, V. Miller, K. MildeLangosch et al. //Mol. BioSystems. – 2011. – V. 7 (10). – P. 2848-2854.

20 Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy /E. A. Papageorgiou, A. Karagrigoriou, E. Tsaliki et al. //Nat. Med. – 2011. – V. 4. – P. 510-513.

21 Fleischhacker M., Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer – a survey /M. Fleischhacker, B. Schmidt //Biochim. Biophys. Acta. – 2007. – V. 1775. – P. 181-232.

22 Fragmentation of cell-free fetal DNA in

plasma and urine of pregnant women /K. Koide, A. Sekizawa, M. Iwasaki et al. //Prenat. Diagn. – 2005. – V. 25. – P. 604-607.

23 Free circulating mRNA in plasma from breast cancer patients and clinical outcome /V. Garcia, J. M. Garcia, C. Pena et al. //Cancer Lett. – 2008. – V. 263. – P. 312-320.

24 Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia /G. A. Calin, C. D. Dumitru, M. Shimizu et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – V. 99. – P. 15524-15529.

25 Gahan P. B. Circulating nucleic acids in plasma and serum. Recent developments /P. B. Gahan, R. Swaminathan //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2008. – V. 1137. – P. 1-6.

26 Ghildiyal M. Small silencing RNAs: an expanding universe /M. Ghildiyal, P. D. Zamore //Nat. Rev. Genet. – 2009. – V. 10. – P. 94-108.

27 Genetic analysis of DNA excreted in urine: a new approach for detecting specific genomic DNA sequences from cells dying in an organism /I. Botezatu, O. Serdyuk, G. Potapova et al. //Clin. Chem. – 2000. – V. 46. – P. 1078-1084.

28 High Fragmentation Characterizes Tumor-Derived Circulating DNA /F. Mouliere, B. Robert, E. Arnau Peyrotte et al. //PLoS ONE. – 2011. – V. 6. – P. 2341-2348.

29 Human urine contains small, 150 to 250 nucleotide-sized, soluble DNA derived from the circulation and may be useful in the detection of colorectal cancer /Y. H. Su, M. Wang, D. E. Brenner et al. //J. Mol. Diagn. – 2004. – V. 6. – P. 101-107.

30 Impact of platinum-based chemotherapy on circulating nucleic acid levels, protease activities in blood and disseminated tumor cells in bone marrow of ovarian cancer patients /P. Wimberger, C. Roth, K. Pantel et al. //Int. J. Cancer. – 2011. – V. 128. – P. 2572-2580.

31 Increased integrity of free circulating DNA in sera of patients with colorectal or perianal cancer: direct quantitative PCR for ALU repeats /N. Umetani, J. Kim, S. Hiramatsu et al. //Clin. Chem. – 2006. – V. 52. – P. 1062-1069.

32 Intratumor heterogeneity of epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer and its correlation to the response to gefitinib /K. Taniguchi, J. Okami, K. Kodama et al. //Cancer sci. – 2008. – V. 99 (5). – P. 929-935.

33 Jiang N. The role of macrophages in generation of circulation blood nucleosomes from dead and dying cells /N. Jiang, C. F. Reich, D. S. Pisetsky //Blood – 2003. – V. 63. – P. 2002-2010.

34 Karnes R. A noninvasive multianalyte urine-based diagnostic assay for urothelial cancer

of the bladder in the evaluation of hematuria / R. Karnes, C. Fernandez, A. Shuber //Mayo. Clin. Proc. – 2012. – V. 87. – P. 835-839.

35 Lee R. The *C. elegans* heterochronic gene *lin4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin14* / R. Lee, R. Feinbaum, V. Ambros //Cell. – 1993. – V. 75. – P. 843-854.

36 Mandel P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme /P. Mandel, P. Metais //C. R. Acad. Sci. Paris. – 1948. – V. 142. – P. 241-243.

37 Maternal urine for prenatal diagnosis--an analysis of cell-free fetal DNA in maternal urine and plasma in the third trimester /S. Majer, M. Bauer, E. Magnet et al. //Prenat. Diagn. – 2007. – V. 27. – P. 1219-1223.

38 MicroRNA expression profiles classify human cancers /J. Lu, G. Getz, E. A. Miska et al. //Nature. – 2005. – V. 435. – P. 834-838.

39 Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer /L. Mao, D. Lee, M. Tockman et al. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – V. 91. – P. 9871-9875.

40 Microsatellite analysis of free tumor DNA in urine, serum, and plasma of patients: a minimally invasive method for the detection of bladder cancer /M. Utting, W. Werner, R. Dahse et al. //Clin. Cancer Res. – 2002. – V. 8. – P. 35-40.

41 Mycobacterium tuberculosis DNA detection in soluble fraction of urine from pulmonary tuberculosis patients /A. Cannas, D. Goletti, E. Girardi et al. //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – V. 12. – P. 146-151.

42 Novel applications of polymerase chain reaction to urinary nucleic acid analysis /A. V. Lichtenstein, H. S. Melkonyan, L. D. Tomei, S. R. Umansky //Methods Mol. Biol. – 2006. – V. 336. – P. 145-154.

43 Optimization of transrenal DNA analysis: detection of fetal DNA in maternal urine /E. M. Shekhtman, K. Anne, H. S. Melkonyan et al. //Clin. Chem. – 2009. – V. 55. – P. 723-729.

44 Orozco A.F. Flow cytometric analysis of circulating microparticles in plasma /A. F. Orozco, D. E. Lewis //Cytometry. – 2010. – V. 77. – P. 502-514.

45 Plasma cell-free DNA in ovarian cancer: an independent prognostic biomarker /A. A. Kamat, M. Baldwin, D. Urbauer et al. //Cancer – 2010. – V. 116. – P. 1918-1925.

46 Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate /E. Wardelmann, S. Merkelbach-Bruse, K. Pauls et al. //Clinical Cancer Res. – 2006. – V. 12 (6). – P.

1743-1749.

47 Prediction of breast tumor progression by integrity of free circulating DNA in serum /N. Umetani, A. E. Giuliano, S. H. Hiramatsu et al. //J. Clin. Oncol. – 2006. – V. 24. – P. 4270-4276.

48 Prediction of epidermal growth factor receptor mutations in the plasma/pleural effusion to efficacy of gefitinib treatment in advanced non-small cell lung cancer /G. Jian, Z. Songwen, Z. Ling et al. //J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2010. – V. 136. – P. 1341-1346.

49 Quantification of free circulating tumor DNA as a diagnostic marker for breast cancer /R. Catarino, M. M. Ferreira, H. Rodrigues et al. //DNA Cell Biol. – 2008. – V. 27. – P. 415-421.

50 Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer /G. Sozzi, D. Conte, M. Leon et al. //J. Clin. Oncol. – 2003. – V. 21. – P. 3902-3908.

51 Quantification of total plasma cell-free DNA in ovarian cancer using real-time PCR /A. A. Kamat, A. K. Sood, D. Dang et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1075. – P. 230-234.

52 Quantitative analysis of the transrenal excretion of circulating ebv dna in nasopharyngeal carcinoma patients /K. C. Chan, S. F. Leung, S. W. Yeung et al. //Clin. Cancer Res. – 2008. – V. 14. – P. 4809-4813.

53 Reduced plasma RNA integrity in nasopharyngeal carcinoma patients /B. C. Wong, K. C. Chan, A. T. Chan et al. //Clin. Cancer Res. –

2006. – V. 12. – P. 2512-2516.

54 Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study /E. A. Raetz, M. J. Borowitz, M. Devidas et al. //J. Clin. Oncol. – 2008. – V. 24. – P. 3971-3978.

55 Taback B. Quantification of circulating DNA in the plasma and serum of cancer patients /B. Taback, S. J. O'Day, D. S. Hoon //Ann. NY. Acad. Sci. – 2004. – V. 1022. – P. 17-24.

56 The origin and mechanism of circulating DNA /M. Stroun, P. Maurice, V. Vasioukhin et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – V. 906. – P. 161-168.

57 The role of macrophages in the in vitro generation of extracellular DNA from apoptotic and necrotic cells /J. J. Choi, C. F. Reich, D. S. Pisetsky //Immunology. – 2005. – V. 115. – P. 55-62.

58 Transrenal DNA as a Diagnostic Tool: Important Technical Notes /Y. H. Su, M. E. Wang, T. M. Block et al. //Ann. NY Acad. Sci. – 2004. – V. 1022. – P. 81-89.

59 Yuxia M. Circulating miR125b is a novel biomarker for screening nonsmallcell lung cancer and predicts poor prognosis /M. Yuxia, T. Zhenan, Z. J. Wei //Cancer Res. Clin. Oncol. – 2012. – V. 38. – P. 2045-2050.

Поступила 08.10.2017

*S. S. Zhumakayeva, Yu. M. Fomenko, A. M. Zhumakayeva  
CLINICAL SIGNIFICANCE OF EXTRACELLULAR NUCLEIC ACIDS IN ONCOLOGY  
Department of oncology of Karaganda state medical university (Karaganda, Kazakhstan)*

The material presented in the review of the literature shows that at present there is no unequivocal opinion on the sources of extracellular blood nucleic acids, the mechanisms that ensure their circulation and removal from the bloodstream. Despite the fact that the presence of specific mRNA in the blood of cancer patients may in the future have a significant diagnostic value, it is necessary to verify the study on more large-scale contingents of patients. Nevertheless, the prospects of their study in diagnostic medicine are obvious.

*Key words:* oncology, nucleic acids, diagnostics, cancer, tumor markers

*С. С. Жұмақәева, Ю. М. Фоменко, А. М. Жұмақәева  
ОНКОЛОГИЯДАҒЫ КЛЕТКАДАН ТЫС НУКЛЕИДТЫ ҚЫШҚЫЛДАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ МАҢЫЗЫ  
Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің онкология кафедрасы (Қарағанды, Қазақстан)*

Әдебиет шолуында ұсынылған материал қазіргі уақытта қандағы клеткадан тыс нуклеидты қышқылдардың көздеріне, олардың циркуляциясы мен қан ағынынан шығуын қамтамасыз ететін тетіктеріне қатысты бірегей пікір қалыптаспағанын көрсетеді. Спецификалық мРНҚ онкологиялық науқастардың қанында болуы келешекте елеулі диагностикалық маңызға ие болатынына қарамастан, зерттеулерді науқастардың арасында кең көлемде жүргізе беру қажет. Мұндай зерттеулердің диагностикалық медицинада зерделену перспективалары бар екені анық.

*Кілт сөздер:* онкология, нуклеидті қышқылдар, диагностика, рак, ісік маркерлері