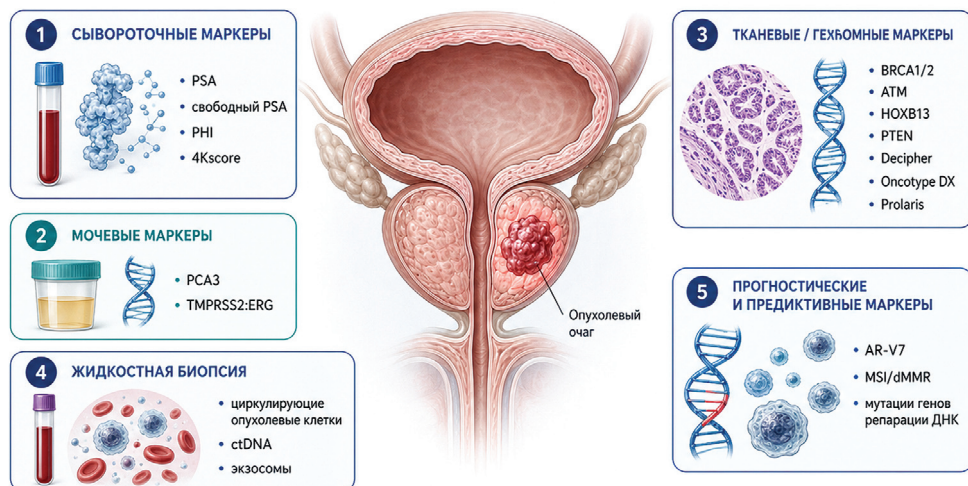


Биомаркеры для диагностики урологических заболеваний

Биомаркеры представляют собой объективно измеряемые характеристики, отражающие нормальные или патологические процессы в организме.

БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РПЖ)



В урологии биомаркеры можно разделить на несколько категорий: серологические (в том числе PSA), протеомные, геномные (ДНК, мРНК, микроРНК), метаболомные и эпигенетические.

Ниже представлен систематизированный обзор биомаркеров по нозологиям.

1. Рак предстательной железы (РПЖ)

1.1. Традиционные серологические биомаркеры

PSA (простатспецифический антиген) остается основным сывороточным маркером, используемым в раннем выявлении РПЖ, однако он органоспеци-

фичен, но не опухолеспецифичен: повышение возможно при ДГПЖ, воспалении, инфекции, задержке мочи и после манипуляций. Даже уровень PSA ниже традиционного порога 4 нг/мл не исключает рак, поэтому значение PSA следует интерпретировать вместе с возрастом, объемом предстательной железы, плотностью PSA, динамикой, семейным анамнезом и данными МРТ [1, 2].

Биомаркер	Тип	Комментарий	Источник
PSA (total, free)	Серологический	Низкая специфичность; AUC ~0.6 в некоторых исследованиях	[1, 3, 4]
Свободный ПСА (free PSA)	Серологический	Применяется для расчета PHI	[1]
PHI (Prostate Health Index)	Серологический	Включает tPSA, fPSA, [-2]proPSA; LE по данным клинических испытаний	[1]
4Kscore (four-kallikrein panel)	Серологический	Комбинация tPSA, fPSA, iPSA, hK2; AUC >0.80	[1]

1.2. Мочевые биомаркеры РПЖ

Моча является перспективным субстратом благодаря возможности неинвазивного получения и прямому контакту с простатическими жидкостями после массажа предстательной железы (DRE) [1, 5, 6].

РНК-биомаркеры:

Биомаркер	Тип	Чувствительность / Специфичность	Примечание
PCA3 (Progensa)	lncRNA (мочевая)	Повышает специфичность по сравнению с PSA, но имеет ограниченную чувствительность для клинически значимого РПЖ	FDA-разрешен для помощи в решении о повторной биопсии у мужчин ≥50 лет после предшествующей отрицательной биопсии; не является самостоятельным скрининговым тестом [1, 5]
Четырехгенная сигнатура (HIST1H2BG, MYO6, GALNT3, GDF15)	мРНК (осадок мочи)	AUC >0.85 (превосходит PCA3)	Валидирована в когорте 224 образцов [6]

Биомаркер	Тип	Чувствительность / Специфичность	Примечание
miR-1913 / miR-3659 (соотношение)	Микро-РНК	Чувствительность 75%, специфичность 78.6% в серой зоне ПСА (3–10 нг/мл)	AUC 0.821; превосходит ПСА в серой зоне [7]
miR-107, miR-574-3p	Микро-РНК	Повышены в моче при РПЖ	Диагностическая ценность выше ПСА3 [5, 8]
miR-205, miR-214	Микро-РНК	Снижены в моче при РПЖ	Потенциальные супрессорные маркеры [5, 8]

Белковые биомаркеры мочевых экстрацеллюлярных везикул (EVs)

Анализ протеома мочевых EVs методом таргетной протеомики (SRM) выявил панели пептидов, отражающие тканевые изменения предстательной железы. Установлено, что изменения в мочевых EVs коррелируют с градацией по Глисон (Gleason $\geq 7(4+3)$) и позволяют различать пациентов с РПЖ и ДГПЖ [4].

1.3. Тканевые и биовизуализирующие маркеры

ПСМА (простатспецифический мембранный антиген) – перспективная мишень для радиофармпрепаратов. Малые пептидные молекулы, модифицированные мочевиной, меченные ^{68}Ga , ^{18}F , ^{177}Lu демонстрируют высокое сродство к ПСМА и используются для позитрон-эмиссионной томографии и радионуклидной терапии метастатического РПЖ [9].

1.4. Современные тесты до биопсии и после нее

Наиболее клинически значимое направление – не поиск «еще одного PSA», а объединение молекулярного сигнала с возрастом, семейным анамнезом, плотностью PSA, MPT и калькуляторами риска. PHI и 4Kscore относятся к анализам крови; SelectMDx, ExoDx Prostate IntelliScore и MyProstateScore используют мочу. Они предназначены главным образом для оценки риска обнаружения рака группы градации ≥ 2 и уменьшения числа ненужных биопсий, но не взаи-

мозаменяемы и требуют интерпретации в той популяции, в которой были валидированы [10, 11, 12].

ExoDx Prostate IntelliScore измеряет экзосомальную РНК ERG, PCA3 и SPDEF в первой порции мочи без обязательного предварительного ПРИ. В проспективной валидации у мужчин с PSA 2–10 нг/мл порог 15,6 позволял избежать части биопсий при отрицательной прогностической ценности около 89%; при этом небольшой процент клинически значимых опухолей оставался пропущенным [10].

MyProstateScore 2.0 (MPS2) – 18-генная мочева модель, объединяющая опухоль-ассоциированные транскрипты и клинические переменные. В исследовании разработки и внешней валидации 2024 года тест точнее существующих моделей различал опухоли группы градации ≥ 2 . Однако это пока не универсальный стандарт: необходимы независимые исследования влияния на реальные клинические исходы, стоимость и доступность [12].

Тканевые геномные тесты (Decipher, Oncotype DX Genomic Prostate Score, Prolaris) решают другую задачу: они не предназначены для первичного выявления РПЖ, а дополняют клинико-морфологическую оценку прогноза после биопсии или простатэктомии. Их применение оправдано только тогда, когда результат способен изменить тактику лечения или наблюдения.

2. Рак мочевого пузыря (РМП)

2.1. Регуляторно разрешенные и коммерчески доступные мочевые тесты

Тест	Принцип	Чувствительность	Специфичность
UroVysion FISH	Детекция анеуплоидии хромосом 3, 7, 17 и делеции 9p21	87.3%	71.4% [13, 14]
Cxbladder	мРНК пяти биомаркеров + клинические переменные	85%	Оценки зависят от версии теста и популяции; коммерческий тест, но не следует объединять его регуляторный статус с FDA-cleared UroVysion/ NMP22/BTA/ImmunoCyt [13,15] ■

Тест	Принцип	Чувствительность	Специфичность
NMP22 BC (Matritech)	Ядерный матриксный белок 22	57–82% (зависит от стадии)	74–88% [13, 14]
BTA stat / BTA TRAK	Антиген рака мочевого пузыря (фактор комплемента H)	57–82%	74–88% [13, 14]
ImmunoCyt	Цитокератины (СК8, СК18, СК19) + муцин-подобный антиген	65–92%	62–86% [13]

Мочевые тесты не должны автоматически заменять цистоскопию при первичной диагностике и наблюдении РМП. Их клиническая роль зависит от контекста: некоторые тесты могут использоваться как дополнительные инструменты при неясной цитологии или для снижения интенсивности наблюдения у отдельных пациентов низкого риска, но отрицательный результат не исключает опухоль, особенно низкой степени злокачественности [13, 14, 15].

2.2. Перспективные протеомные биомаркеры РМП

Белок	Чувствительность	Специфичность	Комментарий
Цитокератин 8/18 (KRT8/18)	65%	92%	Пан-цитокератиновый маркер [13, 16]
Цитокератин 20 (KRT20)	79%	90%	Специфичен для уротелиальной карциномы [13]
BLCA-1	80%	87%	Выявлен при протеомном скрининге [13]
BLCA-4	89%	95% (по некоторым данным)	Дифференцирует РМП и контроль [13]
TGFBI (Transforming growth factor beta induced)	Значительно повышен при мышечно-инвазивном РМП (14411.7 pg/mg креатинина)	–	Промотирует пролиферацию и миграцию [17] ■

Белок	Чувствительность	Специ- фичность	Комментарий
TGFBI (Transforming growth factor beta induced)	Значительно повышен при мышечно-инвазивном РМП (14411.7 pg/mg креатинина)	–	Промотирует пролиферацию и миграцию [17]
HIP/PAP (Hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein)	Медиана в моче: 55.2 pg/mL vs. 3.2 pg/mL у здоровых	–	Коррелирует с Т-стадией и группой риска прогрессии [18]
PF4 (Platelet factor 4)	~8-кратное повышение в скрининге	–	Худшая производительность по сравнению с TGFBI [17]

2.3. МикроРНК (umiRNAs)

Систематический обзор 2023 года выявил множество мочевых микроРНК, потенциально пригодных для диагностики РМП: miR-146a-5p (повышена, снижается после ТУР), miR-155, miR-214 (клеточно-свободные фракции). UmiRNAs могут различать злокачественную и незлокачественную гематурию [19].

2.4. Метилирование ДНК (UroMark и др.)

Панели метилированных генов (например, 5-генная панель UroMark) демонстрируют чувствительность 65–100% и специфичность 77–100%, но ни одна не одобрена FDA [14].

2.5. Новые коммерческие тесты и клинический контекст

Bladder EpiCheck оценивает профиль метилирования 15 участков ДНК в моче и наиболее убедительно изучен для наблюдения после лечения немышечно-инвазивного РМП. В многоцентровом проспективном исследовании тест характеризовался высокой отрицательной прогностической ценностью для опухолей высокой степени злокачественности, но его чувствительность была ниже для low-grade рецидивов [20]. ■

Xpert Bladder Cancer и другие многомаркерные тесты на мРНК способны повысить чувствительность по сравнению с цитологией, особенно при high-grade заболевании. Однако результаты зависят от наличия гематурии, воспаления, недавних инструментальных вмешательств и выбранного порога. Поэтому сообщать одну «универсальную» чувствительность или специфичность без указания клинической ситуации некорректно [15].

Практически важнее не сам факт коммерческой доступности теста, а доказанная клиническая полезность: уменьшает ли тест число цистоскопий без неприемлемого риска пропуска значимой опухоли. Рекомендации EAU 2026 по-прежнему рассматривают цистоскопию как основу диагностики и наблюдения, а мочевые маркеры – как дополнительные инструменты для отдельных сценариев [15].

3. Злокачественные новообразования почки (ПКР)

Протеомные исследования тканей выявили повышение Aquaporin-1 (AQP1) и Adipophilin (ADFP) в светлоклеточном ПКР и папиллярном ПКР. В моче пациентов с ПКР уровни этих белков достоверно выше, чем у здоровых, и снижаются после нефрэктомии [21]. NMP22 также был предложен в качестве потенциального маркера ПКР (60% положительных тестов против 13% контроля) [21].

3.1. KIM-1 и жидкостная биопсия при ПКР

KIM-1 (HAVCR1) экспрессируется поврежденным проксимальным канальцевым эпителием и рядом опухолей почки. В проспективном вложенном исследовании повышенная концентрация KIM-1 в плазме выявлялась за несколько лет до клинического диагноза ПКР и ассоциировалась с риском заболевания и худшей выживаемостью [22].

В исследовании пациентов с солидными образованиями почки 2024 года плазменный KIM-1 был связан со злокачественной гистологией, риском мета-



стазирования и смерти. Эти данные перспективны для выбора между активным наблюдением и вмешательством, но КИМ-1 пока не заменяет контрастную визуализацию, морфологическую верификацию и стандартные прогностические модели [23].

Циркулирующая опухолевая ДНК при локализованном ПКР часто определяется в низкой концентрации из-за ограниченного «выделения» ДНК опухолью в кровоток. Ее диагностическая чувствительность для небольших опухолей пока недостаточна; более вероятные направления применения – молекулярная характеристика распространенного заболевания, оценка минимальной остаточной болезни и раннее выявление рецидива в исследованиях.

4. Доброкачественные заболевания

4.1. Стриктура уретры, ДГПЖ, инфекция МВП, МКБ

Уроплакины (UPIIIa и UPII) – гликопротеины, входящие в структуру уротелия. У пациентов с ДГПЖ и ИМВП обнаружены статистически значимо повышенные концентрации UPIIIa в моче и плазме (моча: 2.22 нг/мг креатинина, $p < 0.001$; плазма: 2.07 нг/мл, $p < 0.001$). Наименьшие значения UPIIIa обнаружены у пациентов со стриктурой уретры (1.39 нг/мг креатинина) и МКБ (1.78 нг/мл). Уроплакины могут быть потенциальными биомаркерами для оценки течения доброкачественных урологических заболеваний и эффективности лечения [24].

4.2. Интерстициальный цистит / синдром болезненного мочевого пузыря (ИЦ/СБМП)

Мета-анализ 9 исследований показал, что уровни NGF (фактор роста нервов) и NGF/Cr в моче при ИЦ/СБМП достоверно выше, чем у здоровых. Кроме того, NGF дифференцирует ИЦ/СБМП от гиперактивного мочевого пузыря (ОАМ), а после успешного лечения его уровень снижается [25]. ■

4.3. Обструктивная нефропатия (гидронефроз)

Биомаркер	Диагностическая роль	Источник
α-GST (альфа-глутатион-S-трансфераза) в моче	Перспективный маркер обструктивной нефропатии у детей	[26]
NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) в моче	Перспективный маркер обструктивной нефропатии у детей	[26]
pi-GST, KIM-1 в моче Сывороточный NGAL	Требуют дальнейшей валидации	[26]

5. Заболевания почек и ХБП (включая ОПП, ДН, ЛН, ИгАН)

5.1. Острое почечное повреждение (ОПП)

Биомаркер	AUC (95% CI)	Чувствительность / Специфичность	Комментарий
KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)	—	Высокая	Маркер повреждения проксимальных канальцев; обнаруживается с помощью магнитных наночастиц (предел детекции 0.1 нг/мл) [27, 28]
NGAL (мочевой)	0.773–0.816	66.7–71.7% / 75.8–87.5%	Ранний маркер АКИ; также в сыворотке (0.816 для ДКД) [28,29,30]
L-FABP (Liver-type Fatty Acid-Binding Protein)	0.780 (95% CI 0.702–0.857)	71.7% / 75.8% (cut-off 28.45 ng/mL)	Независимый предиктор 90-дневной летальности у пациентов отделений интенсивной терапии [30]
TIMP-2 • IGFBP7 ((ng/mL)2/1000)	0.76–0.87	Cut-off 2.0 (оптимальный)	Рекомендован для ранней диагностики АКИ [28, 31]
Цистатин С (мочевой)	0.803 (95% CI 0.722–0.884)	76.2% / 80.8%	Предсказывает макроальбинурию у пациентов с СД2 (AUC 0.894) [29]
Кластерин (мочевой)	0.775 (95% CI 0.694–0.857)	64.3% / 84.6%	Ниже AUC, чем NGAL и цистатин С [29]
MCP-1 (мочевой)	—	—	Отражает воспаление; важен при волчаночном нефрите и IgAN [32, 33, 34]

Традиционные маркеры (α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин, NAG, щелочная фосфатаза) не вошли в рутинную практику из-за отсутствия стандартизации [28]. Идеальный биомаркер ОПП должен быть неинвазивным, быстроизмеримым, высокочувствительным и специфичным [28].

5.2. Диабетическая нефропатия (ДН)

Биомаркер	Значение / AUC	Примечание
uNGAL	AUC 0.816	Появляется раньше микроальбуминурии (нормоальбуминурия: 19.5 vs 13.2 нг/мл у контроля) [29]
uCysC	AUC 0.803	То же [29]
uCLU	AUC 0.775	Менее чувствительный, чем NGAL и CysC [29]
Резистин, YKL-40, TNF-α, IL-6	Хорошая диагностическая точность при микроальбуминурии	Плазменные и мочевые биомаркеры [35]
Трансферрин мочи, RBP	Хорошая / очень хорошая точность	При микроальбуминурии [35]
VCAM-1, адипонектин, IL-1α	Низкая диагностическая ценность при микроальбуминурии	[35]

5.3. Волчаночный нефрит (ВН, LN)

Биомаркер	AUC (95% CI)	Чувствительность / Специфичность	Комментарий
uMCP-1	0.75 ($p<0.01$) для ALN vs inactive LN	Выше, чем традиционные u- β 2MG, u-IgG, u-ALB	Независимый предиктор [32]
uVCAM-1	0.73 ($p<0.01$)	Как выше	Числится также в комбинации uMCP-1 + uVCAM-1: AUC 0.78 [32]
sCD163 (растворимый CD163)	–	–	Увеличивается за 6 месяцев до развития ВН; коррелирует с гистологической активностью [36]
MCP-1 + AAG + церулоплазмин + Pr/Cr	AUC 0.85	–	Отражает активность ВН [33]

Биомаркер	AUC (95% CI)	Чувствительность / Специфичность	Комментарий
MCP-1 + NGAL + креатининовый клиренс	AUC 0.83	–	Предсказывает хронизацию [33]
MCP-1 + AAG + трансферрин + клиренс Cr + C4	AUC 0.75	–	Диагностика мембранозного ВН [33]
EGF (снижен) + uPAR (повышен)	–	–	Независимые предикторы прогрессирования ХБП при ВН [36]
Подоцитурия (клетки подоцитов в моче)	–	–	Характерна для активного ВН (не для минимальных изменений или мембранозной нефропатии) [37]

5.4. IgA-нефропатия (IgАН)

Биомаркер / Панель	Диагностическая роль	Примечание
Панель из 7 маркеров (8-гидроксигуанозин, додеканаль, LTC4, α1-антитрипсин, IgA-уромодулин, дефицитный по галактозе IgA1, гепарансульфат)	AUC >0.95 для дифференцировки IgАН от других почечных заболеваний и здоровых	Пилотное исследование с MALDI-MS, LC-MS/MS [38]
MCP-1 (мочевой)	Прогностический маркер; коррелирует с протеинурией и eGFR	Снижается при терапии TRB [34]
Кластерин (мочевой)	Отражает тубулярное повреждение	Динамика на фоне TRB [34]
MMP-9 (мочевой)	Отражает фиброз; коррелирует с MCP-1	[34]
CKD273 (пептидный классификатор)	AUC 0.96 для ХБП у T2DM	273 пептида; одобрен FDA для дальнейшего изучения [39]

5.5. Хроническая болезнь почек (ХБП)

СКД273 – один из наиболее изученных мочевых протеомных классификаторов ХБП. Высокие показатели точности были получены в ранних обучающих и независимых когортах, однако значения AUC зависят от дизайна исследования и состава контрольной группы. Панель рассматривается как инструмент стратификации риска и научной валидации, но не как самостоятельная замена eGFR, альбуминурии и клинической оценки [39].

6. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП)

Биомаркер	Метод	Комментарий
Химические соединения, ассоциированные с ИМП (например, нитриты, лейкоцитарная эстераза)	Бумажные биосенсоры (включая варианты для подгузников) с беспроводной передачей данных	Раннее выявление ИМП и своевременное назначение лечения, в том числе антибиотикотерапии [40, 41]
Уроплакины (UPIIIa, UPII)	Иммуноферментный анализ (плазма/моча)	Повышены при ИМП, $p < 0.001$ [24]

7. Классификация биомаркеров (по контексту применения)

В соответствии с глоссарием FDA–NIH BEST биомаркеры классифицируют не по четырем, а по семи категориям применения. Категория должна указываться вместе с матрицей образца, аналитическим методом и конкретным контекстом использования [42].

Категория	Определение	Примеры
Предрасположенность / риск	Указывает вероятность развития заболевания у человека без клинически проявленного заболевания	Наследственные варианты BRCA2/HOXB13 как факторы риска РПЖ; не являются тестом наличия опухоли
Диагностический	Выявляет или подтверждает заболевание либо его подтип	PSA/PHI/4Kscore в составе алгоритма обследования; мочевые тесты при РМП как дополнение к стандартной диагностике ■

Категория	Определение	Примеры
Мониторинговый	Серийно оценивает состояние заболевания или воздействие вмешательства	PSA после лечения РПЖ; альбуминурия и eGFR при ХБП
Прогностический	Оценивает вероятность клинического события независимо от выбора терапии	Геномные сигнатуры локализованного РПЖ; плазменный KIM-1 при ПКР изучается как прогностический маркер
Предиктивный	Определяет вероятность различного эффекта конкретного лечения	Экспрессия/визуализация PSMA для отбора к ¹⁷⁷ Lu-PSMA в установленном клиническом контексте
Фармакодинамический / ответа	Показывает биологический ответ на воздействие или лечение	Динамика PSA, ctDNA или мочевых маркеров в исследованиях ответа
Безопасности	Указывает вероятность или наличие токсического эффекта	Креатинин/eGFR и маркеры повреждения канальцев при потенциально нефротоксичной терапии

7.1. Аналитическая и клиническая валидация

Высокая AUC в одной публикации еще не означает готовность биомаркера к практике. Необходимо различать: аналитическую валидность (точность и воспроизводимость измерения), клиническую валидность (связь с заболеванием или исходом) и клиническую полезность (улучшение решений и результатов лечения). Особенно важны внешняя валидация, проспективный дизайн, заранее заданный порог и сравнение не только с «здоровым контролем», но и с реальными клиническими альтернативами.

Показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности зависят от распространенности заболевания. Поэтому результаты из специализированного онкоурологического центра нельзя автоматически переносить на скрининговую популяцию. Для панельных тестов также необходимы контроль преаналитики, нормализация на креати-



нин или клеточный состав, стандартизация хранения мочи и оценка влияния инфекции, гематурии и недавних вмешательств.

8. Ограничения и перспективы

- Ни один из современных мочевых биомаркеров (включая FDA-одобренные) не обладает достаточной точностью, чтобы полностью заменить цистоскопию или биопсию [13, 14].
- Чувствительность многих мочевых тестов выше при опухолях высокой степени злокачественности, *carcinoma in situ* и инвазивном процессе; низкоккачественные папиллярные опухоли чаще дают ложноотрицательные результаты [15, 43, 44].
- Панельные подходы (комбинация нескольких маркеров) предпочтительнее одиночных биомаркеров [33, 38, 39, 43].
- Для внедрения в рутинную практику необходимы многоцентровые валидационные клинические исследования и стандартизация методик измерения [34, 43, 44].

9. Практические принципы применения биомаркеров

1. Сначала формулируют клинический вопрос: исключить значимое заболевание, подтвердить диагноз, оценить прогноз, предсказать ответ или мониторировать лечение.
2. Выбирают тест, валидированный именно для этой цели и популяции.
3. Интерпретируют результат только вместе с предтестовой вероятностью и стандартными методами.
4. Не подменяют биомаркером морфологическую или визуализационную верификацию, если она необходима.
5. Оценивают, изменит ли результат реальное решение; если тактика останется прежней, тест обычно не добавляет клинической пользы. ■

Выводы

Моча, благодаря неинвазивности получения и прямой связи с урогенитальным трактом, является наиболее перспективным источником биомаркеров для большинства урологических заболеваний – от злокачественных новообразований до доброкачественных состояний (стриктура, ДГПЖ, ИМП, ИЦ/СБМП). Разработка мультипанельных тестов (омные подходы) и внедрение чувствительных методов детекции (магнитные наночастицы, ПЦР, протеомика) открывают путь к повышению точности диагностики, стратификации риска и мониторинга лечения. ■

Шадеркина В.А., уролог, CEO Uroweb.ru

Литература

1. S Salciccia, AL Capriotti, A Laganà, et al. Biomarkers in Prostate Cancer Diagnosis: From Current Knowledge to the Role of Metabolomics and Exosomes. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(9):4367. <https://doi.org/10.3390/ijms22094367>
2. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031918>.
3. Gulnara Isposunova, Dejan Nikolic, Mirzakarim Alchinbayev, et al. Preventive Strategies and Biomarkers in Male Reproductive Health from Multidisciplinary Perspective: Narrative Review. *Medicina*. 2026;62(3):566. <https://doi.org/10.3390/medicina62030566>
4. T Sequeiros, M Rigau, C Chiva, et al. Targeted proteomics in urinary extracellular vesicles identifies biomarkers for diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(3):4960-76. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13634>
5. CG Rönna, GW Verhaegh, MV Luna-Velez, et al. Noncoding RNAs as novel biomarkers in prostate cancer. *BioMed Research International*. 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/591703>
6. L Mengual, JJ Lozano, M Ingelmo-Torres, et al. Using gene expression from urine sediment to diagnose prostate cancer: development of a new multiplex mRNA urine test and validation of current biomarkers. *BMC cancer*. 2016;16:76. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2127-2>
7. YJ Byun, XM Piao, P Jeong, et al. Urinary microRNA-1913 to microRNA-3659 expression ratio as a non-invasive diagnostic biomarker for prostate cancer. *Investigative and clinical urology*. 2021;62(3):340-8. <https://doi.org/10.4111/icu.20200488>
8. B Kumar, SE Lupold. MicroRNA expression and function in prostate cancer: a review of current knowledge and opportunities for discovery. *Asian Journal of Andrology*. 2016;18(4):559-567. <https://doi.org/10.4103/1008-682x.177839>
9. OP Vlasova, KE German, VV Krilov, et al. [New Radiopharmaceuticals Based on Prostate-Specific Inhibitors of Membrane Antigen for Diagnostics and Therapy of Metastatic Prostate Cancer]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2015;70(3):360-5. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i3.1334>
10. McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, et al. A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of

a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2-10 ng/ml at Initial Biopsy. *Eur Urol.* 2018;74(6):731-8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.019>

11. Kretschmer A, Kajau H, Margolis E, et al. Validation of a CE-IVD, urine exosomal RNA expression assay for risk assessment of prostate cancer prior to biopsy. *Sci Rep.* 2022;12:4777. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08608-z>.

12. Tosoian JJ, Zhang Y, Xiao L, et al. Development and Validation of an 18-Gene Urine Test for High-Grade Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2024;10(6):726-36

13. Jorge L Wilson, Antoniassi MP, Lopes PI. Proteomic research and diagnosis in bladder cancer: state of the art review. *International braz j urol.* 2021. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2021.99.02>

14. WS Tan, A Feber, L Dong, et al. DETECT I & DETECT II: a study protocol for a prospective multicentre observational study to validate the UroMark assay for the detection of bladder cancer from urinary cells. *BMC Cancer.* 2017;17. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3758-7>

15. European Association of Urology. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. 2026 edition. <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer>.

16. Otto TET. Thorsten Ecke Thomas Otto Editorial Office MDPI St. Alban-Anlage 66 4052 Basel, Switzerland. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(11):2463. <https://doi.org/10.3390/ijms18112463>

17. K Lang, S Kahveci, N Bonberg, et al. TGFBI Protein Is Increased in the Urine of Patients with High-Grade Urothelial Carcinomas, and Promotes Cell Proliferation and Migration. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184483>

18. Y Nitta, H Konishi, T Makino, et al. Urinary levels of hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreatitis-associated protein as a diagnostic biomarker in patients with bladder cancer. *BMC Urology.* 2012;12:24-24. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-12-24>

19. A Aveta, S Cilio, R Contieri, et al. Urinary MicroRNAs as Biomarkers of Urological Cancers: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(13). <https://doi.org/10.3390/ijms241310846>

20. Witjes JA, Morote J, Cornel EB, et al. Performance of the Bladder EpiCheck Methylation Test for Patients Under Surveillance for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Results of a Multicenter, Prospective, Blinded Clinical Trial. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(4):307-313

21. V Urquidí, CJ Rosser, S Goodison. Molecular diagnostic trends in urological cancer: biomarkers for non-invasive diagnosis. *Current medicinal chemistry.* 2012;19(22):3653-63. <https://doi.org/10.2174/092986712801661103>

22. Scelo G, Muller DC, Riboli E, et al. KIM-1 as a Blood-Based Marker for Early Detection of Kidney Cancer: A Prospective Nested Case-Control Study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(22):5594-5601. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1496>

23. Xu W, et al. Plasma Kidney Injury Molecule-1 for Preoperative Prediction of Renal Cell Carcinoma and Clinical Outcomes. 2024

24. B Szymańska, M Matuszewski, J Dembowski, et al. Initial Evaluation of Uroplakins UPIIIa and UPII in Selected Benign Urological Diseases. *Biomolecules.* 2021;11(12). <https://doi.org/10.3390/biom11121816>

25. HC Qu, W Zhang, S Yan, et al. Urinary nerve growth factor could be a biomarker for interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a meta-analysis. 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106321>

26. B Bieniaś, P Sikora. Potential Novel Biomarkers of Obstructive Nephropathy in Children with Hydronephrosis. *Disease Markers.* 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1015726>

27. W Qin, J Huang, M Zhang, et al. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Treating Acute Kidney Injury. *ACS Biomaterials Science & Engineering.* 2024;10(10):6078-6096. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.4c01385>

28. DJ Oh. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Renal failure.* 2020;42(1):154-165. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2020.1721300>

29. XF Zeng, DX Lu, JM Li, et al. Performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, clusterin, and cystatin C in predicting diabetic kidney disease and diabetic microalbuminuria: a consecutive cohort study. *BMC nephrology*. 2017;18(1):233. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0620-8>
30. E Cho, HN Yang, SK Jo, et al. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients. *Journal of Korean medical science*. 2013;28(1):100-5. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.1.100>
31. D Zhang, Y Yuan, L Guo, et al. Comparison of urinary TIMP-2 and IGFBP7 cut-offs to predict acute kidney injury in critically ill patients: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(26). <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016232>
32. L Lai, C Wu, X Li, et al. Urinary MCP-1 and VCAM-1 as non-invasive biomarkers for the diagnosis and activity assessment of lupus nephritis. *PloS one*. 2025;20(5):e0323334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0323334>
33. N Schwartz, B Goilav, C Putterman. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(5):502-9. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000089>
34. C Keskinis, E Moysidou, S Stai, et al. Prognostic Value of Urinary Biomarkers in Proteinuria Progression in IgA Nephropathy Patients Treated with Budesonide. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2025;61(5). <https://doi.org/10.3390/medicina61050807>
35. K Al-Rubeaan, K Siddiqui, MA Al-Ghonaim, et al. Assessment of the diagnostic value of different biomarkers in relation to various stages of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Scientific reports*. 2017;7(1):2684. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02421-9>
36. L Zhang, J Sheng, T Liu. Macrophages in Lupus Nephritis: Insights into Its Pathogenesis and Emerging Treatments. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2025;30(10):39365. <https://doi.org/10.31083/fbl39365>
37. JA Jefferson, CE Alpers, SJ Shankland. Podocyte biology for the bedside. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58(5):835-45. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.033>
38. M Neprasova, D Maixnerova, J Novak, et al. Toward Noninvasive Diagnosis of IgA Nephropathy: A Pilot Urinary Metabolomic and Proteomic Study. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3650909>
39. M Cañadas-Garre, K Anderson, J McGoldrick, et al. Proteomic and metabolomic approaches in the search for biomarkers in chronic kidney disease. *Journal of proteomics*. 2019;193:93-122. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2018.09.020>
40. Wun-Jae Kim, Jayoung Kim. Innovative technologies for the smart E-Healthcare system. *Investigative and Clinical Urology*. 2019;60(1):1-3. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.1.1>
41. Sujith S, Solomon AP, Rayappan JBB. Comprehensive insights into UTIs: from pathophysiology to precision diagnosis and management. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1402941>
42. U.S. Food and Drug Administration. About Biomarkers and Qualification: BEST biomarker categories. Updated July 7, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification>.
43. Chen Z, Kim J. Urinary proteomics and metabolomics studies to monitor bladder health and urological diseases. *BMC urology*. 2016. <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0129-7>
44. Pedroza-Díaz J, Röthlisberger S. Advances in urinary protein biomarkers for urogenital and non-urogenital pathologies. *Biochemia medica*. 2015;25(1):22-35. <https://doi.org/10.11613/bm.2015.003>