

Поиск диагностических микроРНК для идентификации опухолей головного мозга на базе низкотемпературного банка плазмы крови

Кит О. И., Тимошкина Н. Н., Омельчук Е. П., Гвалдин Д. Ю., Петрусенко Н. А., Новикова И. А., Росторгуев Э. Е.

ФГБУ "Национальный-исследовательский медицинский центр онкологии" Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Оценить уровень циркулирующих микроРНК (малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты), выявленных ранее как дифференциально экспрессирующиеся в NGS (Next Generation Sequencing)-профилях различных типов опухолей головного мозга, с использованием валидационной когорты, сформированной на базе низкотемпературного банка биологических образцов.

Материал и методы. Биоархивирование плазмы крови проводили от пациентов, получавших лечение по поводу опухолей головного мозга на базе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России в период с апреля 2018г по декабрь 2024г. Методом полимеразной цепной реакции с предварительной обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) был определен уровень 10 микроРНК в образцах плазмы 40 человек. Лица, вошедшие в исследование, были разделены на 5 групп по 8 человек: с диагнозом глиобластома, астроцитомы, олигодендроглиома, доброкачественная менингиома, а также условно-здоровые доноры. В исследуемых группах пациентов было 17 женщин и 15 мужчин, медиана возраста составила 52,5 лет. В контрольной группе: 7 женщин и 1 мужчина, медиана возраста — 53 года.

Результаты. В плазме крови были определены уровни miR-30c-5p, miR-128-3p, miR-186-5p, miR-194-5p, miR-484, miR-19b-3p, miR-431-5p, miR-3168, let-7c-5p, miR-363-3p, отобранных по данным NGS-исследования 58 образцов плазмы крови (Гвалдин, 2024). В итоге, на валидационной когорте было выявлено разнонаправленное изменение экспрессии четырех микроРНК (miR-128-

3p, miR-194-5p, miR-19b-3p, miR-363-3p), обнаруженное в исследуемых группах.

Заключение. Дифференциальная экспрессия циркулирующих miR-128-3p, miR-194-5p, miR-19b-3p, miR-363-3p ассоциирована с онкогенезом опухолей головного мозга и может быть использована для их диагностики.

Ключевые слова: биобанкинг, глиальные опухоли, биомаркеры, микроРНК.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России (тема № 123030200082-9).

Поступила 29/08-2025

Рецензия получена 05/10-2025

Принята к публикации 29/10-2025



Для цитирования: Кит О. И., Тимошкина Н. Н., Омельчук Е. П., Гвалдин Д. Ю., Петрусенко Н. А., Новикова И. А., Росторгуев Э. Е. Поиск диагностических микроРНК для идентификации опухолей головного мозга на базе низкотемпературного банка плазмы крови. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(11):4565. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4565. EDN: PSHXTX

Search for diagnostic microRNAs for brain tumor identification using a low-temperature plasma bank

Kit O. I., Timoshkina N. N., Omelchuk E. P., Gvaldin D. Yu., Petrusenko N. A., Novikova I. A., Rostorguev E. E.
National Medical Research Center of Oncology. Rostov-on-Don, Russia

Aim. To assess the level of circulating small non-coding ribonucleic acids (microRNAs), previously identified as differentially expressed in next-generation sequencing (NGS) profiles of various brain tumor types, using a validation cohort formed from a low-temperature plasma bank.

Material and methods. Plasma bioarchiving was performed on patients treated for brain tumors at the National Medical Research Center of Oncology from April 2018 to December 2024. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to determine the levels

of 10 microRNAs in plasma samples from 40 individuals. Participants were divided into five groups of eight individuals as follows: those diagnosed with glioblastoma, astrocytoma, oligodendroglioma, benign meningioma, and healthy controls. The study groups included 17 women and 15 men, with a median age of 52.5 years. The control group included seven women and one man, with a median age of 53 years.

Results. Plasma levels of miR-30c-5p, miR-128-3p, miR-186-5p, miR-194-5p, miR-484, miR-19b-3p, miR-431-5p, miR-3168, let-7c-5p, and miR-363-3p were determined using NGS data from 58 plasma samples

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ekaterina.omelchuck@yandex.ru

[Кит О. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-3061-6108, Тимошкина Н. Н. — к.б.н., зав. лабораторией молекулярной онкологии, ORCID: 0000-0001-6358-7361, Омельчук Е. П.* — м.н.с. лаборатории молекулярной онкологии, ORCID: 0000-0003-0786-9684, Гвалдин Д. Ю. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной онкологии, ORCID: 0000-0001-8633-2660, Петрусенко Н. А. — м.н.с. лаборатории молекулярной онкологии, ORCID: 0000-0001-7919-6111, Новикова И. А. — к.м.н., зам. генерального директора по науке, ORCID: 0000-0002-6496-9641, Росторгуев Э. Е. — д.м.н., доцент, зав. отделением нейроонкологии, ORCID: 0000-0003-2937-0470].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Минздрава России, ул. 14-я Линия, 63, Ростов-на-Дону, 344037, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 14 liniya str., 63, Rostov-on-Don, 344037, Russia.

(Gvaldin, 2024). The validation cohort revealed differential expression changes for four microRNAs (miR-128-3p, miR-194-5p, miR-19b-3p, and miR-363-3p) across the study groups.

Conclusion. Differential expression of circulating miR-128-3p, miR-194-5p, miR-19b-3p, and miR-363-3p is associated with brain tumor oncogenesis and can be used for their diagnosis.

Keywords: biobanking, glial tumors, biomarkers, microRNA.

Relationships and Activities. This work was carried out within the state assignment from the Russian Ministry of Health (№ 123030200082-9).

Kit O. I. ORCID: 0000-0003-3061-6108, Timoshkina N. N. ORCID: 0000-0001-6358-7361, Omelchuk E. P.* ORCID: 0000-0003-0786-9684, Gvaldin D. Yu. ORCID: 0000-0001-8633-2660, Petrusenko N. A. ORCID:

0000-0001-7919-6111, Novikova I. A. ORCID: 0000-0002-6496-9641, Rostorguev E. E. ORCID: 0000-0003-2937-0470.

*Corresponding author: ekaterina.omelchuck@yandex.ru

Received: 29/08-2025

Revision Received: 05/10-2025

Accepted: 29/10-2025

For citation: Kit O. I., Timoshkina N. N., Omelchuk E. P., Gvaldin D. Yu., Petrusenko N. A., Novikova I. A., Rostorguev E. E. Search for diagnostic microRNAs for brain tumor identification using a low-temperature plasma bank. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(11): 4565. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4565. EDN: PSHXTX

микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция с предварительной обратной транскрипцией, NGS — Next Generation Sequencing (секвенирование нового поколения).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Нейроонкологические биобанки необходимы для развития персонализированной медицины.
- Циркулирующие микроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) являются перспективными неинвазивными маркерами первичных опухолей головного мозга.

Что добавляют результаты исследования?

- Используя материал биобанка образцов плазмы крови пациентов с опухолями головного мозга, провели отбор и валидацию биологических маркеров опухолевого процесса (циркулирующие микроРНК).
- Уровень экспрессии miR-128-3p, miR-194-5p, miR-19b-3p, miR-363-3p достоверно дифференцировал исследуемые и контрольную группы.

Key messages

What is already known about the subject?

- Neuro-oncology biobanks are essential for the development of personalized medicine.
- Circulating small non-coding ribonucleic acids (microRNAs) are promising non-invasive markers of primary brain tumors.

What might this study add?

- Using a biobank of plasma samples from patients with brain tumors, we selected and validated biological markers of the tumor process (circulating microRNAs).
- The expression levels of miR-128-3p, miR-194-5p, miR-19b-3p, and miR-363-3p significantly differentiated the study and control groups.

Введение

Опухоли глиального ряда, и особенно глиомы высокой степени злокачественности, являются чрезвычайно агрессивными и имеют неблагоприятный прогноз [1]. Создание биобанка образцов опухолей головного мозга — это одно из перспективных направлений в нейроонкологии, поскольку он служит основой для прецизионной медицины и длительных проспективных исследований.

Биобанки представляют собой обширные коллекции биологических материалов человека, связанных с соответствующей личной и медицинской информацией, хранящихся для использования преимущественно в медицинских исследованиях. Важными аспектами функционирования биобанка являются: соблюдение принципов биоэтики, конфиденциальность данных, стандартизация процессов отбора и хранения проб, а также контроль качества на каждом этапе [2].

Основным видом биологического материала в биобанках онкологического профиля выступают образцы как свежезамороженных, так и фиксированных в формалине и залитых в парафин тканей. Кроме того, биобанки могут содержать линии опухолевых клеток и образцы биологических жидкостей, представленных, в основном, периферической кровью [2]. За последние годы опубликован ряд исследований [3, 4], в которых биомаркеры глиомы, экстрагируемые из крови больных, использовались для различных целей. Это соответствует развивающейся области так называемых "жидких биопсий". Было обнаружено, что циркулирующие биомаркеры глиом полезны в качестве диагностических (включая маркеры степени дифференцировки опухоли), а также прогностических, предиктивных и мониторинговых инструментов [3, 4]. МикроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) являются одними из наиболее перспективных жид-

Таблица 1

Характеристика групп исследования

Группа	Grade (степень злокачественности опухоли)	Пол (мужчины/женщины)	Возраст, лет, Me (Q25-Q75)
1 Глиобластома, n=8	4	5/3	53 (44-72)
2 Астроцитомы, n=8	2-4	3/5	53 (22-75)
3 Олигодендроглиома, n=8	2-3	2/6	52,5 (38-85)
4 Доброкачественная менингиома, n=8	1	5/3	52,5 (27-73)
Всего пациентов		15/17	52,5 (22-85)
5 Контрольная, n=8	–	1/7	53 (36-56)

Примечание: Me (Q25-Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Таблица 2

Последовательности праймеров для ОТ и ПЦР

МикроРНК	Последовательности праймеров для ОТ	Последовательности прямых праймеров для ПЦР	Последовательности обратных праймеров для ПЦР
hsa-miR-19b-3p	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACTCAGTT	AACCGGTGTGCAAATCCATG	GTCGTATCCAGTGCAGGGT
hsa-miR-128-3p	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACAAAGAG	AACCTCCTCACAGTGAACCG	
hsa-miR-194-5p	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACTCCACA	AACGGCTGTAACAGCAACTC	
hsa-miR-363-3p	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACTACAGAT	ACACTACGAATTGCACGGTATCC	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCC
hsa-miR-431-5p	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACTGCATGA	ACTGCTTGTCTGCAGGCCG	
hsa-miR-484	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACATCGGGA	AGTCGTTTCAGGCTCAGTCCC	
hsa-miR-3168	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACGTCTGAC	AGCCAGCGGAGTTCTACAGTC	
hsa-let-7c-5p	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACAACCATA	CGCGGCATGAGGTAGTAGGT	
hsa-miR-30c-5p	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACGCTGAGA	AGCCAGCGTGTAACATCCTAC	
hsa-miR-186-5p	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACAGCCCAA	ATCGTGCGCAAAGAATTCTCCTT	
hsa-miR-16-5p <i>референс</i>	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACCGCCAAT	ACCACCGTAGCAGCACGTAA	
hsa-miR-39-3p <i>референс</i>	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACCAAGCTG	GTGCGGTACCGGGGTGTAAA	
hsa-miR-103a-3p <i>референс</i>	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT CGCACTGGATACGACTCATAGC	ACCGAGGTAGCAGCATTGTACA	

Примечание: дизайн праймеров осуществляли с применением miRBase v.22 и sRNAPrimerDB. МикроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, ОТ — обратная транскрипция, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

костных биомаркеров глиом [1]. К преимуществам циркулирующих микроРНК по сравнению с другими маркерами можно отнести их стабильность во внешних условиях и защищенность от воздействия рибонуклеаз внутри организма, а также доступность биологических жидкостей [4]. В проведенной нами ранее работе методом NGS (Next Generation Sequencing, секвенирования нового поколения) были выявлены уникальные паттерны экспрессии микроРНК в крови пациентов с глиомами разной степени злокачественности [5]. Для этапа валидации данных запланировали сформировать выборки из

биоматериала, депонированного в биобанке образцов плазмы крови, созданном в НМИЦ онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону [6]. На момент написания настоящей статьи биобанк включал 1100 проб от 550 человек: по 2 аликвоты плазмы на каждый случай. Самую обширную группу составили первичные опухоли головного мозга (475 человек, 950 проб). В выборке глиальных опухолей преобладали глиобластомы, а доброкачественные опухоли были всего у 85 человек (170 проб). В группу вторичных злокачественных новообразований вошли пациенты с метастазами в головной мозг рака мо-

лочных желез и рака легких (57 человек, 114 проб). Контрольную группу составили 18 лиц без онкопатологии (36 проб).

Цель работы — оценка уровня циркулирующих микроРНК, выявленных ранее как дифференциально экспрессирующиеся в NGS-профилях различных типов опухолей головного мозга, с использованием валидационной когорты, сформированной на базе низкотемпературного банка биологических образцов.

Материал и методы

В настоящую работу включено 8 здоровых доноров без онкопатологии и 32 пациента, которые были разделены на 4 группы по 8 человек в соответствии с Классификацией опухолей центральной нервной системы (5-е издание) Всемирной организации здравоохранения¹. Характеристика групп представлена в таблице 1. Критерии включения для формирования депозитария плазмы крови больных с глиальными опухолями: подписанное информированное согласие на включение в исследование; наличие морфологической верификации диагноза C71.0-C71.9, D33.0-D33.4; возраст ≥ 18 лет; отсутствие специализированного лечения по основному заболеванию. Критерием невключения являлось отсутствие информированного согласия либо его отзыв.

В работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Проведение исследования было одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии. От всех участников исследования получено "Информированное согласие на обработку персональных данных и передачу сведений, составляющих врачебную тайну, и на передачу биологического материала".

Процедура биобанкирования образцов, порядок проведения высокопроизводительного секвенирования и отбора целевых микроРНК подробно описаны в предыдущих работах [5-7].

Исследование экспрессии циркулирующих микроРНК осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с предварительной обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Последовательности праймеров представлены в таблице 2. Статистическую обработку первичных данных проводили согласно рекомендациям, опубликованным в статье Taylor SC, et al. [8]. Уровень экспрессии микроРНК рассчитывали методом $2^{-\Delta\Delta CT}$. Различия в уровнях экспрессии микроРНК при сравнении исследуемых групп оценивали с помощью критерия Краскела-Уоллиса и критерия Мана-Уитни-Уилкоксона с поправкой Бонферрони для множественных сравнений в программной вычислительной среде R 4.5.1, пакет "rstatix". При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

Целевые микроРНК были выбраны на основе проведенных ранее высокопроизводительного

секвенирования, машинного обучения и биоинформационного анализа [5, 7]. Для валидации методом ОТ-ПЦР отобрано 10 дифференциально экспрессирующихся микроРНК: hsa-miR-128-3p, hsa-miR-30c-5p, hsa-miR-194-5p, hsa-miR-186-5p — для глиобластомы, hsa-miR-484 — для астроцитомы, hsa-miR-431-5p, hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-3168 — для олигодендроглиомы и hsa-let-7c-5p, hsa-miR-363-3p — для менингиомы. В таблице 3 приведена подробная характеристика экспрессии данных микроРНК в исследуемых и контрольной группах.

При сравнении уровня экспрессии 10 микроРНК во всех пяти группах значимые различия демонстрировали miR-128-3p, miR-194-5p, miR-19b-3p и miR-363-3p (таблица 3). В результате попарного сравнения полученных данных обнаружен более высокий уровень циркулирующих hsa-miR-128-3p (рисунок 1 А) и miR-194-5p ($p=0,022$) (рисунок 1 Б) в группе пациентов с глиобластомой по сравнению с контрольной группой. В целом повышенный уровень этих микроРНК был характерен и для других групп с патологией, однако широкое варьирование показателей экспрессии не позволило достичь статистической значимости на исследованном объеме выборок (рисунок 1 А и Б). Отмечен в 2-2,5 раза более высокий уровень miR-363-3p в плазме крови больных менингиомой (рисунок 1 В), статистически значимыми эти различия были при сравнении с контрольной группой ($p=0,025$) и группой больных олигодендроглиомой ($p=0,028$).

Обсуждение

Создание биобанка представляется особенно важным для изучения опухолей головного мозга вследствие их труднодоступного внутричерепного положения [2]. Жидкостная биопсия является приемлемым вариантом для получения достаточно репрезентативного представления об опухоли, позволяя улучшить понимание гетерогенности опухоли и молекулярных изменений в режиме реального времени [4, 9]. Процедура получения крови менее инвазивна по сравнению с традиционной биопсией. Однако, несмотря на простоту процедуры получения крови, требуется стандартизация сбора биологических жидкостей и выбора анализируемого маркера [9]. Согласно рекомендациям RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) забор крови осуществляется в научных целях в основном для выявления биомаркеров и мониторинга лечения. Кровь должна быть обработана в течение 3 ч и храниться при температуре -80 °C [10]. Мы ужесточили требования к отбору и первичной обработке плазмы на основании предыдущих исследований [6].

Изменение уровня экспрессии микроРНК при глиальных опухолях может выступать в качестве

¹ <http://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Central-Nervous-System-Tumours-2021>.

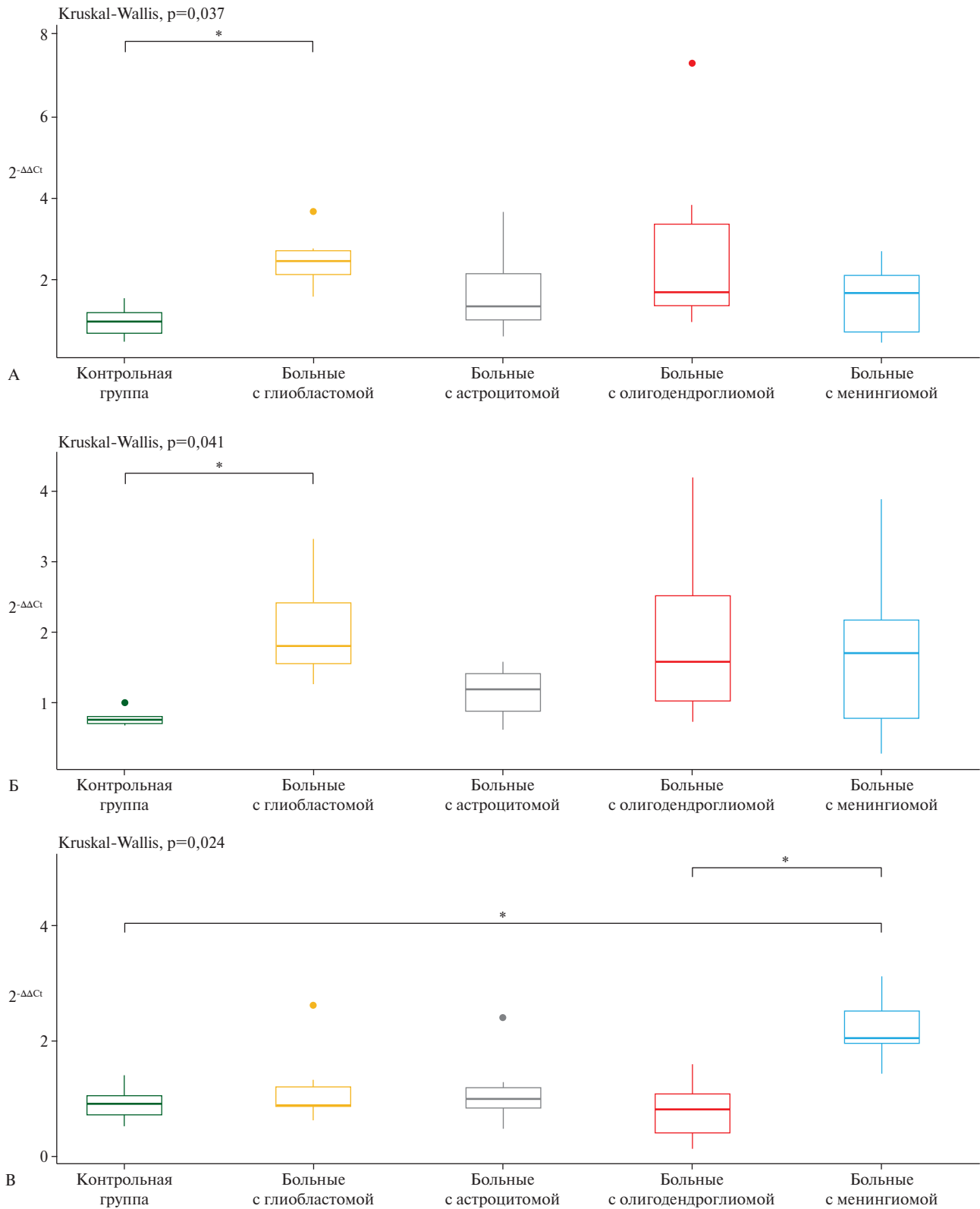


Рис. 1 Уровень экспрессии трёх микроРНК в плазме крови пациентов с опухолями головного мозга (А — hsa-miR-128-3p, Б — hsa-miR-194-5p, В — hsa-miR-363-3p).

Примечание: синий цвет — контрольная группа, желтый цвет — больные с глиобластомой, серый цвет — больные с астроцитомой, красный цвет — больные с олигодендроглиомой, голубой цвет — больные с менингиомой; микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 3

Характеристика экспрессии микроРНК в исследуемых группах

МикроРНК	Группа	2 ^{-ΔΔCt} , Me (Q25-Q75)	Попарные сравнения (U-критерий Манна-Уитни), р с поправкой Бонферрони	Критерий Краскела-Уоллиса, р
miR-30c-5p	контроль	0,994 (0,833-1,24)	–	0,69
	1	1,17 (0,764-2,01)		
	2	1,07 (0,791-1,62)		
	3	0,673 (0,599-1,18)		
	4	1,13 (0,685-1,57)		
miR-128-3p	контроль	0,981 (0,698-1,20)	0,012 (контроль vs группы 1)	0,037
	1	2,46 (2,13-2,71)		
	2	1,34 (1,02-2,14)		
	3	1,70 (1,38-3,35)		
	4	1,70 (0,732-2,12)		
miR-186-5p	контроль	0,692 (0,601-2,01)	–	0,204
	1	0,753 (0,264-1,09)		
	2	1,08 (0,818-1,42)		
	3	0,605 (0,43-0,894)		
	4	0,708 (0,549-0,807)		
miR-194-5p	контроль	0,749 (0,695-0,789)	0,022 (контроль vs группы 1)	0,041
	1	1,80 (1,54-2,41)		
	2	1,18 (0,866-1,40)		
	3	1,57 (1,01-2,52)		
	4	1,70 (0,765-2,17)		
miR-484	контроль	0,956 (0,733-1,02)	–	0,21
	1	1,33 (1,05-1,80)		
	2	1,07 (0,744-1,34)		
	3	0,828 (0,258-1,03)		
	4	1,34 (0,783-1,41)		
miR-19b-3p	контроль	1,02 (0,485-1,90)	–	0,015
	1	3,18 (1,91-4,57)		
	2	2,39 (1,70-4,75)		
	3	3,74 (2,86-5,38)		
	4	1,52 (1,28-2,21)		
miR-431-5p	контроль	0,773 (0,692-1,04)	–	0,297
	1	1,28 (0,614-1,86)		
	2	1,35 (1,06-1,86)		
	3	0,917 (0,705-1,04)		
	4	1,14 (0,883-1,44)		
miR-3168	контроль	1,00 (0,954-1,05)	–	0,252
	1	1,08 (0,624-1,35)		
	2	1,29 (1,05-1,99)		
	3	0,949 (0,583-1,26)		
	4	1,32 (1,02-1,72)		
let-7c-5p	контроль	0,857 (0,774-1,41)	–	0,735
	1	1,75 (0,843-2,41)		
	2	1,16 (0,853-1,69)		
	3	0,641 (0,547-1,33)		
	4	1,16 (0,556-1,87)		
miR-363-3p	контроль	0,917 (0,721-1,05)	0,025 (контроль vs группы 4)	0,024
	1	0,891 (0,86-1,19)		
	2	0,993 (0,845-1,19)	0,028 (группа 3 vs группы 4)	
	3	0,812 (0,407-1,08)		
	4	2,05 (1,95-2,51)		

Примечание: микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, Me (Q25-Q75) — медиана (интерквартильный размах).

диагностического маркера [3]. На предыдущем этапе исследования были определены полные профили микроРНК в плазме крови пациентов с глиомами, доброкачественными опухолями головного мозга в сравнении с плазмой здоровых людей [5, 7]. В настоящей работе подтверждено достоверное различие в уровнях 4-х из 10 циркулирующих микроРНК (miR-128-3p, miR-194-5p, miR-363-3p и miR-19b-3p), дифференцирующих контрольную группу и группы первичных опухолей головного мозга. Роль вышеперечисленных микроРНК в процессе канцерогенеза неоднократно обсуждалась другими исследователями (таблица 4). В результате анализа литературных данных нами были выделены ключевые процессы онкогенеза глиальных опухолей, которые характеризуются аномальной экспрессией вышеперечисленных микроРНК (рисунок 2).

Изменение уровня экспрессии miR-128-3p может служить маркером как нейродегенеративных, так и злокачественных новообразований, поскольку её функционирование отмечено в клетках, происходящих из нейронной линии. Согласно некоторым исследованиям miR-128-3p является одной из наиболее дефицитных микроРНК при глиобластоме, что указывает на ее роль в патогенезе данного заболевания [11]. Однако в метаанализе Hasani F, et al. показано, что экспрессия циркулирующей miR-128 при глиальных опухолях может как снижаться, так и повышаться [3]. В настоящем исследовании уровень miR-128-3p был статистически значимо в 2,5 раза выше у больных с глиобластомой по сравнению с контрольной группой.

Во многих исследованиях микроРНК семейства miR-192, включая miR-194, предлагаются в качестве диагностических маркеров раковых опухолей. Экспрессия miR-194 изменяется при гепатоцеллюлярной карциноме, немелкоклеточном раке легкого, раке желудка, яичников, груди, почек и других. Также было установлено изменение уровня miR-194 в глиальных опухолях [12]. В настоящей работе выявлено повышение уровня экспрессии miR-194-5p в 2,4 раза в группе пациентов с глиобластомой по сравнению со здоровым контролем.

Доказано, что miR-363-3p играет роль в прогрессировании различных видов рака, таргетируя различные мишени, включая SPOCK2, Dickkopf 3, BTG2, SOX-4 и SphK2. При колоректальном раке, раке легкого и гепатоцеллюлярной карциноме miR-363-3p действует в качестве онкосупрессора. Напротив, при лейкемии, раке желудка и глиоме miR-363-3p выступает как онкоген, способствующий развитию заболевания. Уровень ее экспрессии зачастую повышен при глиоме и напрямую связан со степенью злокачественности [13]. Нами был обнаружен более высокий уровень miR-363-3p в плазме пациентов с диагнозом менингиома в 2,2 раза по сравнению

Таблица 4

Участие miR-128-3p, miR-194-5p, miR-19b-3p, miR-363-3p в процессах онкогенеза глиальных опухолей (анализ литературы)

микроРНК	Процесс	Ссылка на источник
hsa-miR-194	пролиферация	[15, 22, 23]
	апоптоз	
	ангиогенез	
	эпителиально-мезенхимальный переход	[18]
	миграция	[21]
	инвазия	[22]
hsa-miR-363	пролиферация	[23]
	апоптоз	[16]
	эпителиально-мезенхимальный переход	[20]
hsa-miR-19b-3p	пролиферация	[17]
	апоптоз	[17]
miR-128-3p	ангиогенез	[19]

Примечание: микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты.

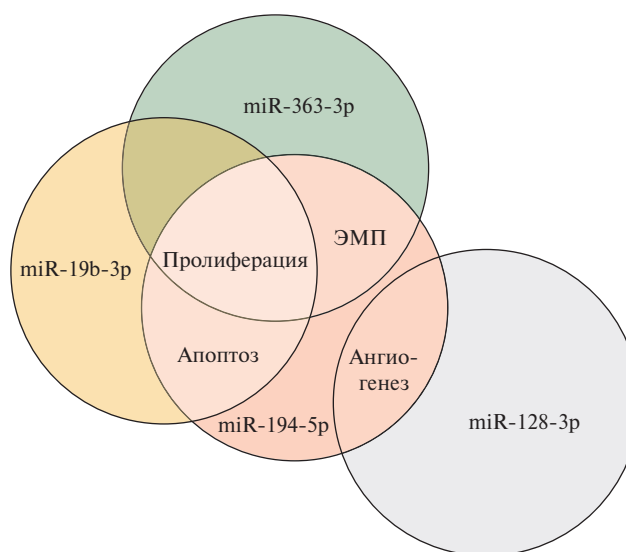


Рис. 2 Общие биологические процессы для miR-128-3p, miR-194-5p, miR-19b-3p и miR-363-3p (согласно литературным данным).

Примечание: ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с контрольной группой и в 2,5 раза по сравнению с группой пациентов с олигодендроглиомой.

miR-19b относится к кластеру miR-17-92, дисрегуляция которого наблюдается при злокачественных новообразованиях лёгких, молочной железы, толстой кишки, простаты, поджелудочной и щитовидной железы. Подтверждено, что miR-19b является ключевой онкогенной микроРНК в этом кластере. Khayamzadeh M, et al. выявили, что внеклеточные везикулы, содержащие miR-19b, способ-

ны стимулировать прогрессирование глиобластомы [14]. В нашей работе miR-19b-3p показала себя в качестве дифференциального диагностического маркера первичных опухолей головного мозга.

Несмотря на небольшой объем исследуемой выборки, который является основным ограничением настоящей работы, проведенный анализ литературы указывает на вовлеченность выбранных микроРНК в процессы глиоматоза. Следовательно, определение дифференциальной экспрессии miR-128-3p, miR-194-5p, miR-19b-3p, miR-363-3p в крови пациентов с первичными опухолями головного мозга может быть использовано в научных целях и для разработки диагностического теста.

Литература/References

- Omel'chuk EP, Timoshkina NN, Rostorguev EE, et al. Circulating biomarkers of gliomas (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024;69(8):411-20. (In Russ.) Омельчук Е. П., Тимошкина Н. Н., Росторгуев Э. Е. и др. Циркулирующие биомаркеры глиом (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(8):411-20. doi:10.51620/0869-2084-2024-69-8-411-420.
- Karandashov IV, Golbin DA, Goryainov SA, et al. Principles of biobanking and biobanks of central nervous system tumors in world practice. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neurokhirurgii imeni N. N. Burdenko*. 2022;86(6):91-8. (In Russ.) Карандашов И. В., Гольбин Д. А., Горайнов С. А. и др. Принципы биобанкирования и биобанки опухолей нервной системы в мировой практике. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*. 2022;86(6):91-8. doi:10.17116/neiro20228606191.
- Hasani F, Masrouf M, Jazi K, et al. MicroRNA as a potential diagnostic and prognostic biomarker in brain gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2024;15:1357321. doi:10.3389/fneur.2024.1357321.
- Ali H, Harting R, de Vries R, et al. Blood-based biomarkers for glioma in the context of gliomagenesis: a systematic review. *Front Oncol*. 2021;11:665235. doi:10.3389/fonc.2021.665235.
- Gvaldin DYu, Petrusenko NA, Rostorguev EE, et al. Comparative analysis of the profile of circulating microRNAs in the blood plasma of patients with gliomas. *Research and Practical Medicine Journal*. 2024;11(2):36-45. (In Russ.) Гвалдин Д. Ю., Петрусенко Н. А., Росторгуев Э. Е. и др. Сравнительный анализ профиля циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с глиальными опухолями мозга. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2024;11(2):36-45. doi:10.17709/2410-1893-2024-11-2-3. EDN: LEHTGP.
- Omelchuk EP, Timoshkina NN, Gvaldin DYu, et al. Creation of a plasma collection for the search of diagnostic biomarkers of glial tumors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(11):4171. (In Russ.) Омельчук Е. П., Тимошкина Н. Н., Гвалдин Д. Ю. и др. Создание коллекции образцов плазмы для поиска диагностических биомаркеров глиальных опухолей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(11):4171. doi:10.15829/1728-8800-2024-4171. EDN: OLWCVE.
- Gvaldin DYu, Omelchuk EP, Petrusenko NA, et al. Machine learning models for brain tumors differential diagnosis. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(9):87-93. (In Russ.) Гвалдин Д. Ю., Омельчук Е. П., Петрусенко Н. А. и др. Модели машинного обучения для дифференциальной диагностики опухолей головного мозга. *Профилактическая медицина*. 2025;28(9):87-93. doi:10/17116/profmed20252809187.
- Taylor SC, Nadeau K, Abbasi M, et al. The ultimate qPCR experiment: producing publication quality, reproducible data the first time. *Trends Biotechnol*. 2019;37(7):761-74. doi:10.1016/j.tibtech.2018.12.002.
- Soffietti R, Bettgowda C, Mellinghoff IK, et al. Liquid biopsy in gliomas: a RANO review and proposals for clinical applications. *Neuro Oncol*. 2022;24(6):855-71. doi:10.1093/neuonc/noac004.
- Karschnia P, Smits M, Reifenberger G, et al. A framework for standardised tissue sampling and processing during resection of diffuse intracranial glioma: joint recommendations from four RANO groups. *Lancet Oncol*. 2023;24(11):e43850. doi:10.1016/S1470-2045(23)00453-9.
- Kiel K, Król SK, Bronisz A, et al. MiR-128-3p—a gray eminence of the human central nervous system. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2024;35(1):102141. doi:10.1016/j.omtn.2024.102141.
- Mishan MA, Tabari MAK, Parnian J, et al. Functional mechanisms of miR-192 family in cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020; 59(12):722-35. doi:10.1002/gcc.22889.
- Pourrahimi M, Hesari M, Houshmandpour H, et al. Inducer microRNAs in the glioma development: a concise review of mechanisms and insights into targeted therapy. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2025;37(1):55. doi:10.1186/s43046-025-00308-9.
- Khayamzadeh M, Niazi V, Hussen BM, et al. Emerging role of extracellular vesicles in the pathogenesis of glioblastoma. *Metab Brain Dis*. 2023;38(1):177-84. doi:10.1007/s11011-022-01074-6.
- Yang J, Yu D, Liu X, et al. LncRNA PCED1B-AS1 activates the proliferation and restricts the apoptosis of glioma through cooperating with miR-194-5p/PCED1B axis. *J Cell Biochem*. 2020;121(2):1823-33. doi:10.1002/jcb.29417.
- Bi Y, Mao Y, Su Z, et al. Long noncoding RNA HNF1A-AS1 regulates proliferation and apoptosis of glioma through activation of the JNK signaling pathway via miR-363-3p/MAP2K4. *J Cell Physiol*. 2021;236(2):1068-82. doi:10.1002/jcp.29916.
- Li T, Ge H, Yang Q, et al. Oncogenic role of microRNA-19b-3p-mediated SOCS3 in glioma through activation of JAK-STAT pathway. *Metab Brain Dis*. 2023;38(3):945-60. doi:10.1007/s11011-022-01136-9.
- Wang C, Chen Y, Wang Y, et al. Inhibition of COX-2, mPGES-1 and CYP4A by isoliquiritigenin blocks the angiogenic Akt signaling in glioma through ceRNA effect of miR-194-5p and lncRNA NEAT1.

Заключение

Биобанк плазмы крови, созданный на базе ФГБУ "НМИЦ онкологии" Минздрава России, послужил основой для поиска биомаркеров опухолей головного мозга. Уровень экспрессии циркулирующих miR-128-3p, miR-194-5p, miR-363-3p и miR-19b-3p позволил дифференцировать пациентов с первичными опухолями головного мозга различной степени злокачественности от контрольной группы без онкопатологии.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 123030200082-9).

- J Exp Clin Cancer Res. 2019;38(1):371. doi:10.1186/s13046-019-1361-2.
19. Zhao H, Wang Y, Liang C, et al. LncRNA FOXD3-AS1/miR-128-3p axis-mediated IGF2BP3 in glioma stimulates cancer angiogenesis and progression. *Folia Neuropathol.* 2023;61(2):168-84. doi:10.5114/fn.2023.126862.
20. Fan B, Su B, Song G, et al. miR-363-3p induces EMT via the Wnt/ β -catenin pathway in glioma cells by targeting CELF2. *J Cell Mol Med.* 2021;25(22):10418-29. doi:10.1111/jcmm.16970.
21. Zhang X, Wei C, Li J, et al. MicroRNA-194 represses glioma cell epithelial-to-mesenchymal transition by targeting Bmi1. *Oncol Rep.* 2017;37(3):1593-600. doi:10.3892/or.2017.5376.
22. Jing Y, Shang-Guan HC, Cai J, et al. Hsa_circ_0059511 promote glioma cell proliferation and migration through hsa-miR-194-5p/HBEGF axis. *Cancer Cell Int.* 2025;25(1):219. doi:10.1186/s12935-025-03815-w.
23. Jiang G, Dong H, Dong Y, et al. Long non-coding RNA Unigene56159 promotes glioblastoma multiforme cell proliferation and invasion through negatively regulating microRNA-194-5p. *Mol Med Rep.* 2020;21(2):768-76. doi:10.3892/mmr.2019.10852.