

УДК 616-092+575:599.9

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-3-232-239>

EDN HRONBL



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Метилирование группы генов микроРНК как маркер диагностики и прогноза немелкоклеточного рака легкого

В.И. Логинов^{1,2}, М.С. Губенко¹, А.М. Бурденный^{1,3,✉}, И.В. Пронина^{1,4}, П.В. Постников⁴, Ю.А. Ефимова⁵, Ф.В. Радус⁵, Е.С. Мочалова⁴, Т.П. Казубская⁶

¹ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, 125315 Россия

² Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, 115522, Россия

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля, Российская академия наук, Москва, 119334 Россия

⁴ Национальная антидопинговая лаборатория (Институт), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (НАДЛ МГУ), Москва, 105005 Россия

⁵ МИРЭА — Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова) Москва, 119571 Россия

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 115478 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: burdennyu@gmail.com

Аннотация

Цели. Рак легкого представляет собой гетерогенное злокачественное новообразование с низким диагностическим потенциалом, характеризующееся бессимптомным течением вплоть до поздних стадий, высокой частотой неблагоприятных исходов и высокой вероятностью метастазирования. Его самой распространенной формой является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Последние исследования показывают значительную роль некодирующих РНК, в частности, микроРНК, в развитии НМРЛ. МикроРНК выполняют функцию пост-транскрипционных регуляторов экспрессии белок-кодирующих генов, в том числе, связанных с онкогенезом, и вовлечены в процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Одним из путей регуляции экспрессии самих микроРНК является изменение метилирования CpG-островка, прилежащего к гену микроРНК или перекрывающего его. Показано, что гены микроРНК в несколько раз чаще подвергаются метилированию, чем белок-кодирующие гены. Целью настоящего исследования являлось изучение изменения уровня метилирования ряда генов микроРНК и составление потенциальной панели маркеров для диагностики и прогноза НМРЛ.

Методы. Образцы опухолей НМРЛ собраны и клинически охарактеризованы в НИИ клинической онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Высокомолекулярную ДНК выделяли из ткани стандартным методом. Анализ уровня метилирования проводили с применением бисульфитной конверсии ДНК и количественной метилспецифичной полимеразной цепной реакцией с детекцией в реальном времени. Для оценки значимости различий между исследуемыми группами применяли непараметрический критерий Манна–Уитни для независимых выборок. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Результаты. В результате анализа уровней метилирования генов микроРНК нами было показано значимое ($p < 0.05$) увеличение уровня метилирования восьми генов микроРНК: MIR124-1/2/3, MIR125B-1, MIR129-2, MIR137, MIR375, MIR1258, MIR339 ($p < 0.01$, FDR ≤ 0.25). Был проведен ROC-анализ, позволивший предложить панель маркеров для диагностики НМРЛ по характеру метилирования исследованных генов микроРНК в опухоли и норме.

Выводы. Полученные нами результаты способствуют пониманию молекулярных механизмов развития НМРЛ и могут быть использованы при разработке новых диагностических и прогностических подходов в клинической онкологии.

Ключевые слова

микроРНК, метилирование, панель маркеров, немелкоклеточный рак легкого

Поступила: 22.02.2024

Доработана: 29.03.2024

Принята в печать: 15.04.2024

Для цитирования

Логинов В.И., Губенко М.С., Бурденный А.М., Пронина И.В., Постников П.В., Ефимова Ю.А., Радус Ф.В., Мочалова Е.С., Казубская Т.П. Метилирование группы генов микроРНК как маркер диагностики и прогноза немелкоклеточного рака легкого. *Тонкие химические технологии*. 2024;19(3):232–239. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-3-232-239>

RESEARCH ARTICLE

Methylation of a group of microRNA genes as a marker for the diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer

Vitaliy I. Loginov^{1,2}, Marina S. Gubenko¹, Alexey M. Burdenny^{1,3,✉}, Irina V. Pronina^{1,4}, Pavel V. Postnikov⁴, Yulia A. Efimova⁵, Fedor V. Radus⁵, Elena S. Mochalova⁴, Tatyana P. Kazubskaya⁶

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, 125315 Russia

² Research Center for Medical Genetics, Moscow, 115522 Russia

³ Emanuel Institute for Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia

⁴ National Anti-Doping Laboratory (Institute), M.V. Lomonosov Moscow State University (NADL MSU), Moscow, 105005 Russia

⁵ MIREA — Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

⁶ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: burdenny@gmail.com

Abstract

Objectives. Lung cancer, representing a difficult-to-diagnose heterogeneous malignant neoplasm, is characterized by an asymptomatic course up to late stages, a high incidence of adverse outcomes, and a high probability of metastasis. Its most common form is non-small cell lung cancer (NSCLC). Recent studies have demonstrated a significant role of non-coding RNAs—in particular, microRNAs—in the development of NSCLC. MicroRNAs, which function as post-transcriptional regulators of the expression of protein-coding genes, including those associated with oncogenesis, are involved in the processes of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. One of the approaches for regulating the expression of microRNAs themselves is to change the methylation of the CpG island adjacent to the microRNA gene or overlapping it. It has been shown that microRNA genes are several times more likely to undergo methylation than protein-coding genes. The aim of the present work is to study changes in the level of methylation of a number of microRNA genes and compile a potential panel of markers for the diagnosis and prognosis of NSCLC.

Methods. Samples of NSCLC tumors were collected and clinically characterized at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. High-molecular-weight DNA was isolated from tissues using a standard method. The level of methylation was analyzed using bisulfite conversion of DNA and quantitative methyl-specific polymerase chain reaction with real-time detection. The significance of differences between the studied groups was assessed by the nonparametric Mann–Whitney U test for independent samples. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The analysis of methylation levels of microRNA genes revealed a significant ($p < 0.05$) increase in the methylation level of eight microRNA genes: MIR124-1/2/3, MIR125B-1, MIR129-2, MIR137, MIR375, MIR1258, and MIR339 ($p < 0.01$, false discovery rate ≤ 0.25). On the basis of receiver operating characteristic analysis, a panel of markers is proposed for the diagnosis of NSCLC according to the nature of methylation of the studied microRNA genes in the tumor and in the normal tissue.

Conclusions. Our results, which contribute to the understanding of molecular mechanisms involved in NSCLC development, can be used in the development of new diagnostic and prognostic approaches in clinical oncology.

Keywords

microRNA, methylation, panel of markers, non-small cell lung cancer

Submitted: 22.02.2024

Revised: 29.03.2024

Accepted: 15.04.2024

For citation

Loginov V.I., Gubenko M.S., Burdenny A.M., Pronina I.V., Postnikov P.V., Efimova Yu.A., Radus F.V., Mochalova E.S., Kazubskaya T.P. Methylation of a group of microRNA genes as a marker for the diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer. *Tonk. Khim. Tekhnol.* = *Fine Chem. Technol.* 2024;19(3):232–239. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-3-232-239>

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенным (до 85%) видом рака легкого. Сложность в диагностике НМРЛ связана с его гетерогенностью (диагностируют аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого, крупноклеточный рак легкого и др.) и низким уровнем выявления на ранних стадиях. НМРЛ обладает высоким метастатическим потенциалом. Отмечено, что до 40% выявленных случаев НМРЛ определялись как метастатические опухоли. По этой причине в диагностике и прогнозе данного вида онкозаболеваний важен молекулярный подход [1].

На данный момент не существует единой системы молекулярной диагностики и прогноза, позволяющей определять развитие онкологического процесса на ранних стадиях и оценить его метастатический потенциал. Известно, что для каждого вида рака, как и любого многофакторного заболевания, существуют как генетические, так и эпигенетические триггеры развития [2]. К наиболее значимым эпигенетическим регуляторным механизмам, динамично и специфично влияющим на процессы в клетке, включая экспрессию генов, можно отнести механизм метилирования ДНК, который в aberrантном состоянии становится процессом, провоцирующим развитие опухоли. В основе aberrантного метилирования лежат два разнонаправленных события. С одной стороны, происходит гиперметилирование генов-супрессоров опухолевого роста, с другой — деметилирование онкогенов. Этот процесс связан с регуляцией множества генов, в том числе генов микроРНК, которые сами являются регуляторным элементом системы экспрессии генов [3].

МикроРНК относятся к группе коротких некодирующих РНК, выполняющих в организме регуляторную функцию на посттранскрипционном уровне. Они вовлечены во множество клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, нарушение которых может привести к онкогенезу [4]. Показано, что метилирование/деметилирование играет значительно большую роль в регуляции генов микроРНК, чем белок-кодирующих генов. Гиперметилирование приводит к выключению гена микроРНК, а деметилирование, напротив, к его активизации. Профили метилирования, как

и профили экспрессии, генов микроРНК оказались высокоспецифичными для опухолей разной локализации и гистологического профиля [5]. Для НМРЛ характерен специфический уровень экспрессии генов микроРНК, ассоциированный с клиническими и патологическими свойствами опухоли, однако изучение статуса метилирования генов микроРНК, влияющего на экспрессию, проводится редко. Выявление гиперметилирования ряда генов микроРНК, проявляющих свойства супрессоров опухолевого роста при НМРЛ, является одной из приоритетных задач, поскольку на основе гиперметилированных генов микроРНК можно создать систему диагностических и прогностических маркеров [6].

Целью данной работы явилось создание потенциальной системы маркеров для диагностики и прогноза НМРЛ на основании изменения уровня метилирования ряда генов микроРНК в опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор материала. Для анализа уровня метилирования генов микроРНК использовали 70 парных образцов опухолевой и прилегающей нормальной ткани легкого от больных с НМРЛ, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Образцы были отобраны в ходе планового хирургического вмешательства. Все опухоли были классифицированы в соответствии с TNM-классификацией Международного противоракового союза и гистологически верифицированы на основании критериев классификации Всемирной организации здравоохранения [7]. Диагноз поставлен на основании гистологического заключения. Клинические данные больных приведены в таблице.

В исследование брали образцы тканей НМРЛ от больных, которые до операции не получали лучевую, химио- или гормонотерапию. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [8].

Выделение ДНК. Высокомолекулярную ДНК выделяли из ткани по стандартной методике с применением фенол-хлороформной экстракции [9]. Концентрацию ДНК определяли по оптической плотности на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 (*Thermo Fisher Scientific*, США).

Таблица. Клинико-патологические характеристики исследованных образцов

Table. Clinicopathological characteristics of the studied samples

Клинико-патологический параметр Clinicopathological parameter		Общее количество, $N = 70$ Total number, $N = 70$	%
Гистологический тип Histologic type	Плоскоклеточный рак легкого Squamous cell lung cancer	39	55.7
	Аденокарцинома легкого Lung adenocarcinoma	31	44.3
Стадия опухоли Tumor stage	I	14	20.0
	II	28	40.0
	III	20	28.6
	IV	8	11.4
Степень дифференцировки Degree of differentiation	G1	6	8.6
	G2	35	50.0
	G3	29	41.4
Размер опухоли Tumor size	T1	11	15.7
	T2	35	50.0
	T3	13	18.6
	T4	11	15.7
Лимфогенное метастазирование Lymphatic metastasis	N0	29	41.4
	N1	41	58.6
Отдаленное метастазирование Distant metastasis	M0	62	88.6
	M1	8	11.4

Определение уровня метилирования. Уровень метилирования генов микроРНК анализировали методом количественной метил-специфичной полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени (кМС-ПЦР-РВ) после проведения бисульфитной конверсии ДНК по методу, опубликованному в работе [10]. Полноту конверсии ДНК определяли с помощью контрольного локуса АСТВ (ACTin Beta) с использованием олигонуклеотидов, специфичных к неконвертированной матрице. Амплификацию проводили с использованием набора реактивов «qPCRmix-HS SYBR» согласно протоколу фирмы *Евроген* (Россия) в системе Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System (*Bio-Rad*, США). Последовательности олигонуклеотидов и условия проведения ПЦР для генов микроРНК приведены ранее [11]. В качестве контролей для неметилированных аллелей использовали коммерческий препарат ДНК #G1471 (*Promega*, США). В качестве

контроля 100%-ого метилирования использовали коммерческий препарат ДНК #SD1131 (*Thermo Fisher Scientific*, США).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета статистических программ¹ «IBM SPSS Statistics 22». Для оценки значимости различий между исследуемыми группами применяли непараметрический U тест Манна–Уитни для независимых выборок. Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Данные выражали в виде медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей. Корреляционный анализ выполняли с использованием метода ранговой корреляции Спирмена и рассчитывали уровень его значимости [12]. Для составления панели с определенными коэффициентами чувствительности и специфичности проводили ROC-анализ (receiver operating characteristic). Различия считали значимыми и достоверными при $p \leq 0.05$. Ожидаемая доля ложных отклонений (false discovery rate, FDR) ≤ 0.25 .

¹ <https://software.ru/products/ibm-spss-statistics>. Дата обращения 06.03.2024. / Accessed March 6, 2024.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием представительной выборки образцов НМРЛ (70 пар опухоль/норма) было изучено изменение уровня метилирования 10 генов микроРНК: MIR124-1, MIR124-2, MIR124-3, MIR125B-1, MIR127, MIR129-2, MIR137, MIR375, MIR1258, MIR339. Согласно результатам, статистически значимое ($p < 0.01$) увеличение уровня их метилирования (рис. 1) в опухоли в сравнении с прилежащей гистологически неизменной нормой обнаружено для генов восьми из десяти микроРНК (MIR124-1/2/3, MIR127, MIR129-2, MIR137, MIR1258, MIR339). Ранее нами уже были показаны убедительные данные для других видов рака о роли гиперметилирования этих восьми микроРНК [11, 13]. Отметим, что для НМРЛ высокий уровень метилирования для гена микроРНК MIR339 выявлен впервые.

Нами отмечена корреляция уровней метилирования изученных генов микроРНК с клинико-патологическими характеристиками опухолей. Например, метилирование генов MIR125B-1, MIR1258 и MIR339 наблюдалось во всех образцах опухолей НМРЛ ($p < 0.05$), независимо от гистологического типа, стадии и степени дифференцировки, наличия или отсутствия метастазов. Также нами отмечена связь гиперметилирования генов MIR124-3, MIR125B-1, MIR137 и MIR1258 с наличием метастазов в лимфатические узлы и отдаленных метастазов ($p < 0.05$). С помощью проведенного ROC-анализа нами разработаны две потенциальные тест-системы для оценки развития и прогрессии НМРЛ, которые можно было бы использовать для диагностики и прогноза этого заболевания (рис. 2).

Потенциальная диагностическая панель состоит из трех маркеров: MIR125B-1, MIR1258 и MIR339 (чувствительность $Se = 92.7$; специфичность $Sp = 85.8$;

площадь под кривой (area under curve) $AUC = 0.967$; $p < 10^{-5}$) (рис. 2a). Потенциальная прогностическая панель состоит из четырех маркеров: MIR124-3, MIR125B-1, MIR137 и MIR1258 ($Se = 98.9$; $Sp = 94.5$; $AUC = 0.968$; $p = 1 \cdot 10^{-6}$) (рис. 2b). Обнаружение гиперметилирования всех генов микроРНК, входящих в диагностическую панель, позволяет предполагать наличие у пациента НМРЛ. В случае обнаружения метилирования всех генов, входящих в прогностическую панель, у пациента высока вероятность развития метастатического НМРЛ. Чувствительность предложенных панелей выше 90%, что делает возможным их использование в качестве скрининговых тест-систем с дальнейшим подтверждением валидированными методами. Особое внимание, с нашей точки зрения, следует обратить на прогностическую панель маркеров как обладающую высокой чувствительностью и специфичностью. Обнаружение четырех гиперметилированных генов микроРНК из этой панели может послужить сигналом необходимости дополнительного наблюдения за пациентом с целью раннего обнаружения и недопущения развития метастазов.

Надо отметить, что на данном этапе развития медицины основными диагностическими методами остаются инструментальные, биохимические и гистологические исследования биопсийного и/или резекционного материала. Этих методов очень часто не хватает для уверенной постановки диагноза. Вместе с тем, использование валидированных тест-систем, основанных на молекулярно-генетических исследованиях, могло бы существенно изменить подходы к диагностике с помощью раннего определения озлокачествления клетки и к прогнозу с помощью оценки тех или иных маркеров опухоли разных локализаций, в том числе и НМРЛ [14, 15].

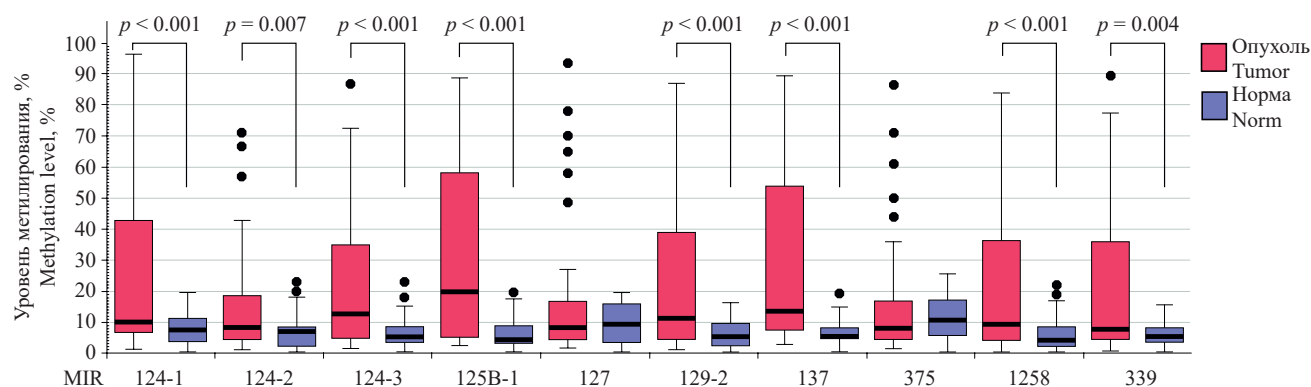


Рис. 1. Изменение уровня метилирования десяти генов микроРНК в 70 парных образцах опухоли и гистологически неизменной ткани легкого при НМРЛ

Fig. 1. Changes in the methylation level of ten microRNA genes in 70 paired tumor samples and histologically unchanged lung tissue in non-small cell lung cancer (NSCLC)

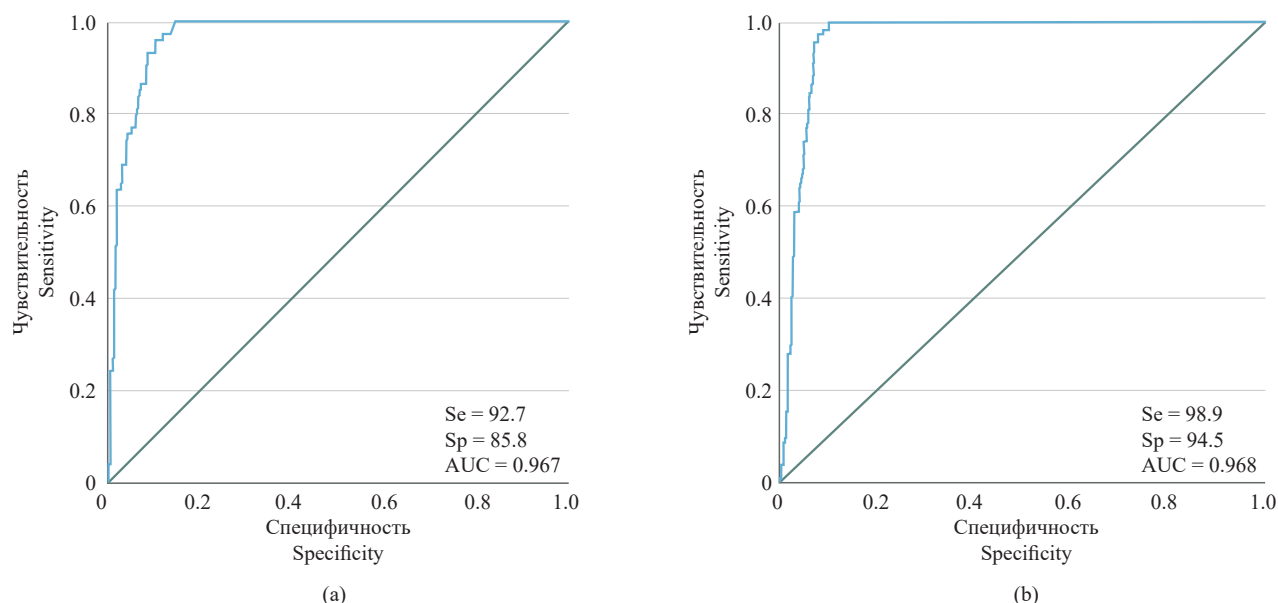


Рис. 2. ROC-анализ потенциальных панелей маркеров на основе оценки уровня метилирования генов микроРНК для диагностики и прогноза НМРЛ: (а) панель № 1 (диагностическая): MIR125B-1, MIR1258, MIR339; (б) панель № 2 (прогностическая): MIR124-3, MIR125B-1, MIR1258, MIR137. Se — чувствительность, Sp — специфичность, AUC — площадь под кривой

Fig. 2. ROC analysis of potential panels of markers based on assessing the methylation level of microRNA genes for the diagnosis and prognosis of NSCLC: (a) panel 1 (diagnostic): MIR125B-1, MIR1258, MIR339; (b) panel 2 (prognostic): MIR124-3, MIR125B-1, MIR1258, MIR137. Se — sensitivity; Sp — specificity; AUC — area under the curve

Использование микроРНК в качестве тест-систем для диагностики и прогноза НМРЛ и других видов рака перспективно в связи с их тканеспецифичностью, что связывает их с конкретным течением онкологического заболевания [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты способствуют расширению представлений о важной роли метилирования генов микроРНК в регуляции возникновения и прогрессирования НМРЛ, а также предлагают новые потенциальные биомаркеры диагностики и прогноза и, возможно, новые терапевтические мишени для создания лекарственных средств.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Программы научных исследований 2023–2025 № FGfU-2023-0001. Авторы благодарят сотрудников Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина за сбор и клинко-гистологическую характеристику образцов НМРЛ.

Acknowledgments

The work was supported by the Scientific Research Program for 2023–2025 No. FGfU-2023-0001. The authors thank the staff of the N.N. Blokhin National Research Center

of Oncology for collecting and clinico-histological characterization of samples of non-small cell lung cancer.

Вклад авторов

М.С. Губенко, И.В. Пронина, П.В. Постников — проведение эксперимента, получение экспериментальных данных.

А.М. Бурденный — утверждение концепции и структуры статьи.

Ю.А. Ефимова, Ф.В. Радус, Е.С. Мочалова — статистическая обработка полученных данных.

В.И. Логинов — биоинформатический анализ, подготовка иллюстративного материала.

Т.П. Казубская — сбор клинических образцов.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Authors' contributions

M.S. Gubenko, I.V. Pronina, P.V. Postnikov — responsible for experimental data.

A.M. Burdenny — concept and structure of the article.

Yu.A. Efimova, F.V. Radus, E.S. Mochalova — statistical data processing.

V.I. Loginov — bioinformatic analysis, preparation of illustrative material.

T.P. Kazubskaya — collection of clinical samples.

All co-authors have approved the final version of the article, checked the integrity of all sections of the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Araghi M., Mannani R., Heidarnajad Maleki A., Hamidi A., Rostami S., Safa S.H., Faramarzi F., Khorasani S., Alimohammadi M., Tahmasebi S., Akhavan-Sigari R. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. *Cancer Cell Int.* 2023;23(1):162. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-02990-y>
2. Sarhadi V.K., Armengol G. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules.* 2022;12(8):1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>
3. Li Y. Modern epigenetics methods in biological research. *Methods.* 2021;187:104–113. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.06.022>
4. Eshkoo S.A., Ghodsian N., Akhtari-Zavare M. MicroRNAs influence and longevity. *Egypt. J. Med. Hum. Genet.* 2022;23(1):105. <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00316-7>
5. Логинов В.И., Рыков С.В., Фридман М.В., Брага Э.А. Метилирование генов микроРНК и онкогенез. *Биохимия.* 2015;80(2):184–203. [Loginov V.I., Rykov S.V., Fridman M.V., *et al.* Methylation of miRNA genes and oncogenesis. *Biochemistry (Moscow).* 2015;80(2):145–162. <https://doi.org/10.1134/S0006297915020029>] [Original Russian Text: Loginov V.I., Rykov S.V., Fridman M.V., Braga E.A. Methylation of miRNA genes and oncogenesis. *Biokhimiya.* 2015;80(2):184–203 (in Russ.).]
6. Liao J., Shen J., Leng Q., Qin M., Zhan M., Jiang F. MicroRNA-based biomarkers for diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Thorac. Cancer.* 2020;11(3):762–768. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13337>
7. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (Eds.). *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. John Wiley & Sons; 2017. 272 p.
8. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
9. Логинов В.И., Бурденный А.М., Филиппова Е.А., Пронина И.В., Лукина С.С., Казубская Т.П., Карпухин А.В., Ходырев Д.С., Брага Э.А. Аберрантное метилирование 21 гена микроРНК при раке молочной железы: наборы генов, связанных с показателями прогрессии, и система маркеров для прогноза лимфогенного метастазирования. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2021;172(7):81–86. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-7-81-86>
- [Loginov V.I., Burdennyy A.M., Filippova E.A., *et al.* Aberrant Methylation of 21 MicroRNA Genes in Breast Cancer: Sets of Genes Associated with Progression and a System of Markers for Predicting Metastasis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;172(1):67–71. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05333-x>]
- [Original Russian Text: Loginov V.I., Burdennyy A.M., Filippova E.A., Pronina I.V., Lukina S.S., Kazubskaya T.P., Karpukhin A.V., Khodyrev D.S., Braga E.A. Aberrant Methylation of 21 MicroRNA Genes in Breast Cancer: Sets of Genes Associated with Progression and a System of Markers for Predicting Metastasis. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny.* 2021;172(7):81–86 (in Russ.). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-7-81-86>]
10. Loginov V.I., Pronina I.V., Burdennyy A.M., Filippova E.A., Kazubskaya T.P., Kushlinsky D.N., Utkin D.O., Khodyrev D.S., Kushlinskii N.E., Dmitriev A.A., Braga E.A. Novel miRNA genes deregulated by aberrant methylation in ovarian carcinoma are involved in metastasis. *Gene.* 2018;662:28–36. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.04.005>
11. Ключихина Е.С., Шершов В.Е., Кузнецова В.Е., Лапа С.А., Чудинов А.В. Особенности оптимизации мультипраймерной ПЦР для выявления возбудителей инфекционной пневмонии человека. *Тонкие химические технологии.* 2021;16(3):225–231. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-225-231> [Klochikhina E.S., Shershov V.E., Kuznetsova V.E., Lapa S.A., Chudinov A.V. Specificities of multiprimer polymerase chain reaction optimization for the detection of infectious pneumonia agents in human. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(3):225–231 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-3-225-231>]
12. Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyy A.M., Fridman M.V., Senchenko V.N., Kazubskaya T.P., Kushlinskii N.E., Dmitriev A.A., Braga E.A. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene.* 2017;604:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.12.018>
13. Shانهbandi D., Asadi M., Seyedrezazadeh E., Zafari V., Shekari N., Akbari M., Rahbarnia L., Zarredar H. MicroRNA-Based Biomarkers in Lung Cancer: Recent Advances and Potential Applications. *Curr. Mol. Med.* 2023;23(7):648–667. <https://doi.org/10.2174/2772432817666220520085719>
14. Xu L., Huang X., Lou Y., Xie W., Zhao H. Regulation of apoptosis, autophagy and ferroptosis by non-coding RNAs in metastatic non-small cell lung cancer (Review). *Exp. Ther. Med.* 2022;23(5):352. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11279>

Об авторах

Логинов Виталий Игоревич, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики, ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, Балтийская ул., д. 8); старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1). E-mail: loginov7w@gmail.com. Scopus Author ID 7102884943, SPIN-код РИНЦ 6249-5883, <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Губенко Марина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики, ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, Балтийская ул., д. 8). E-mail: artz_marina@mail.ru. SPIN-код РИНЦ 4992-7397

Бурдённий Алексей Михайлович, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики, ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, Балтийская ул., д. 8); младший научный сотрудник лаборатории химической физики биоаналитических процессов, ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук» (ИБФХ РАН) (119334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4). E-mail: burdennyu@gmail.com. Scopus Author ID 56049452900, SPIN-код РИНЦ 4429-4288, <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Пронина Ирина Валерьевна, к.б.н., главный специалист отдела допингового контроля, Национальная антидопинговая лаборатория (Институт), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (105005, Россия, Москва, Елизаветинский переулок, д. 10, стр. 1); старший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики, ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, Балтийская ул., д. 8). E-mail: zolly_sten@mail.ru. Scopus Author ID 8161867200, ResearcherID G-3951-2014, ResearcherID ABD-8018-2021, SPIN-код РИНЦ 5706-2369, <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>

Постников Павел Викторович, к.х.н., начальник отдела допингового контроля, Национальная антидопинговая лаборатория (Институт), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (105005, Россия, Москва, Елизаветинский переулок, д. 10, стр. 1). E-mail: postnikov@dopingtest.ru. Scopus Author ID 57021610900, SPIN-код РИНЦ 7251-9937, <https://orcid.org/0000-0003-3424-0582>

Ефимова Юлия Александровна, к.х.н., доцент кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: efimova_yulia@bk.ru. Scopus Author ID 25228417800, <https://orcid.org/0000-0002-3582-0012>

Радус Федор Валерьевич, ассистент кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: radus20@mail.ru. Scopus Author ID 57890564100, <https://orcid.org/0000-0003-0938-9609>

Мочалова Елена Сергеевна, исполняющий обязанности директора Национальной антидопинговой лаборатории (Института), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (105005, Россия, Москва, Елизаветинский переулок, д. 10, стр. 1). E-mail: mochalova@dopingtest.ru.

Казубская Татьяна Павловна, д.м.н., врач-онкогенетик, старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23). E-mail: oncogen5@ronc.ru. Scopus Author ID 6602563950, ResearcherID F-9084-2019, SPIN-код РИНЦ 5224-5820, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>

About the authors

Vitaly I. Loginov, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Pathogenomics and Transcriptomics Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, ul. Baltiiskaya, Moscow, 125315, Russia); Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics of Complex Inherited Diseases, Research Center for Medical Genetics (1, Moskvorechye ul., Moscow, 115552, Russia). E-mail: loginov7w@gmail.com. Scopus Author ID 7102884943, RSCI SPIN-code 6249-5883, <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Marina S. Gubenko, Junior Researcher, Pathogenomics and Transcriptomics Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, ul. Baltiiskaya, Moscow, 125315, Russia). E-mail: artz_marina@mail.ru. RSCI SPIN-code 4992-7397

Alexey M. Burdennyi, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Pathogenomics and Transcriptomics Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, ul. Baltiiskaya, Moscow, 125315, Russia); Junior Researcher, Laboratory of Chemical Physics of Bioanalytical Processes, Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences (4, Kosygina ul., Moscow, 119334, Russia). E-mail: burdennyu@gmail.com. Scopus Author ID 56049452900, RSCI SPIN-code 4429-4288, <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Irina V. Pronina, Cand. Sci. (Biol.), Main Specialist, Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia); Senior Researcher, Pathogenomics and Transcriptomics Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (8, ul. Baltiiskaya, Moscow, 125315, Russia). E-mail: zolly_sten@mail.ru. Scopus Author ID 8161867200, ResearcherID G-3951-2014, ResearcherID ABD-8018-2021, RSCI SPIN-code 5706-2369, <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>

Pavel V. Postnikov, Cand. Sci. (Chem.), Head of the Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: postnikov@dopingtest.ru. Scopus Author ID 57021610900, RSCI SPIN-code 7251-9937, <https://orcid.org/0000-0003-3424-0582>

Yuliya A. Efimova, Cand. Sci. (Chem.), Assistant Professor, I.P. Alimarin Department of Analytical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: efimova_yulia@bk.ru. Scopus Author ID 25228417800, <https://orcid.org/0000-0002-3582-0012>

Fedor V. Radus, Assistant, I.P. Alimarin Department of Analytical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: radus20@mail.ru. Scopus Author ID 57890564100, <https://orcid.org/0000-0003-0938-9609>

Elena S. Mochalova, Acting Director, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: mochalova@dopingtest.ru

Tatiana P. Kazubskaya, Dr. Sci. (Med.), Senior Scientist of Laboratory of Clinical Oncogenetics, Blokhin National Medical Research Center of Oncology (23, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, Russia). E-mail: oncogen5@ronc.ru. Scopus Author ID 6602563950, ResearcherID F-9084-2019, RSCI SPIN-code 5224-5820, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>