

Роль микроРНК в диагностике рака предстательной железы

Д.Р. Долотказин¹, М.Ю. Шкурников¹, Б.Я. Алексеев^{1, 2}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²кафедра онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Данияр Рустамович Долотказин daniyar.dolotkazin@gmail.com

Рак предстательной железы представляет актуальную проблему онкоурологии по причине неуклонного роста показателей заболеваемости. Несмотря на широкое распространение методов скрининга рака предстательной железы и внедрение в практику новых диагностических маркеров, сохраняется актуальность проблемы гипердиагностики и чрезмерного лечения данного заболевания. МикроРНК являются перспективным биомаркером, чья диагностическая и прогностическая значимость для рака предстательной железы в настоящее время активно изучается. В представленном обзоре приведены сведения о микроРНК, определяемых в тканях предстательной железы, крови и моче больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, биомаркер, экспрессия, микроРНК

Для цитирования: Долотказин Д.Р., Шкурников М.Ю., Алексеев Б.Я. Роль микроРНК в диагностике рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):172–80.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-172-180



The role of microRNA in the diagnosis of prostate cancer

D.R. Dolotkazin¹, M.Yu. Shkurnikov¹, B.Ya. Alekseev^{1, 2}

¹P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Department of Oncology, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

Prostate cancer is the actual problem of oncology due to the steady increase in incidence. Despite active use of prostate cancer screening methods and introduction of new diagnostic markers into practice, the problem of overdiagnosis and over-treatment of this disease remains relevant. MicroRNAs are a promising biomarker, whose diagnostic and prognostic significance for prostate cancer is being actively studied now. This review provides information on microRNAs detected in the tissues of the prostate gland, blood and urine of patients with prostate cancer.

Key words: prostate cancer, diagnosis, biomarker, expression, microRNA

For citation: Dolotkazin D.R., Shkurnikov M.Yu., Alekseev B.Ya. The role of microRNA in the diagnosis of prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(4):172–80. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 1–2-е места в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения. В России показатель заболеваемости РПЖ за последние 10 лет вырос с 25,61 до 57,2 на 100 тыс. населения [1].

Текущая скрининговая диагностика РПЖ включает пальцевое ректальное исследование и определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) [2]. Ценность этих методов определяется их простотой и общедоступностью, при этом показатели чувствительности и специфичности для ПСА не превышают, по разным оценкам, 70 и 50 % соответственно,

а для пальцевого ректального исследования чувствительность составляет всего около 37 % [3]. При этом при уровне ПСА от 4 до 10 нг/мл гистологические результаты биопсии подтверждают присутствие РПЖ в 25–35 % случаев [4].

Повышение уровня ПСА может сопровождать различные неонкологические патологические состояния предстательной железы, а прогрессирование низкодифференцированного РПЖ может не отражаться на уровне маркера. Трактовка клинического значения повышенного уровня ПСА нередко является сложной и нетривиальной проблемой.

Низкая специфичность ПСА в диагностике раннего РПЖ и отсутствие точных прогностических инструментов приводят к большому количеству ненужных биопсий предстательной железы, а также к чрезмерному (избыточному) лечению.

Существует необходимость поиска новых неинвазивных биомаркеров, с помощью которых можно более точно, чем с помощью ПСА, диагностировать РПЖ и прогнозировать его агрессивность для дальнейшего совершенствования алгоритма лечения.

В настоящее время в клиническую практику внедряются несколько новых методов, такие как *PCA3/DD3* и *TMPRSS2-ERG*. *PCA3* — некодирующая матричная РНК, уровень экспрессии которой в онкологической ткани предстательной железы более чем в 60 раз превышает уровень экспрессии в нормальной ткани. Различные авторы приводят широкий диапазон чувствительности (46,9–82,3 %) и специфичности (55,0–92,0 %) при определении данного маркера в моче при РПЖ, а включение *PCA3* в многофакторную модель повышает предсказательную точность на 4,5–7,1 % [5]. Химерный ген *TMPRSS2-ERG* является результатом процесса слияния андрогенрегулируемого гена *TMPRSS2* с наиболее часто встречающимся при РПЖ представителем онкогенного ETS-семейства факторов транскрипции *ERG*. Чувствительность и специфичность маркера в моче, по различным данным, составляют 37,0–69,0 и 83,0–93,0 % соответственно [6].

Сравнительный анализ этих методов представлен в ряде обзорных публикаций [7]. Несмотря на то что эти методы, по сравнению с ПСА-диагностикой, обладают большей диагностической точностью, даже при их применении процент ненужных биопсий остается довольно высоким, а их высокая относительно методов скрининговой диагностики стоимость не позволяет активно применять их в рутинной практике.

Одним из привлекательных новых методов молекулярно-генетической диагностики, который потенциально может быть использован для раннего выявления РПЖ, является определение микроРНК.

МикроРНК — малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 (в среднем 22) нуклеотидов, принимающие участие в регуляции экспрессии генов [8]. На сегодняшний день известно более 2500 микроРНК, определяемых у людей. Изменение экспрессии микроРНК может быть связано с различными заболеваниями, в том числе с онкологией.

В 2002 г. G.A. Calin и соавт. продемонстрировали, что экспрессия некоторых микроРНК значительно снижается при хроническом лимфолейкозе [9]. Впоследствии результаты исследований микроРНК показали, что они могут быть связаны с началом и прогрессированием онкологических заболеваний. Аномальная экспрессия микроРНК при раке связана с различными механизмами, в том числе с геномными мутациями,

эпигенетическими изменениями, хромосомными аномалиями и изменениями в биогенезе микроРНК [10].

В настоящее время известно, что микроРНК участвуют в канцерогенезе, ингибируя опухолевые гены-супрессоры или активируя онкогены [11]. Изучение профилей экспрессии микроРНК при раке является, по сути, инновационным способом выявления новых биомаркеров для диагностики и прогнозирования рака. С.Н. Lawrie и соавт. в 2008 г. впервые сообщили о том, что микроРНК, которые определяются в сыворотке крови, могут быть использованы как диагностический инструмент в онкологии [12]. С этого момента отмечается значительный рост исследований в данной области. Открытие микроРНК в других жидкостях организма, включая мочу, слюну и бронхиальный лаваж, усилило исследования использования микроРНК в качестве неинвазивных биомаркеров у пациентов с онкологическими заболеваниями различных локализаций.

МикроРНК в тканях предстательной железы

Первое исследование экспрессии микроРНК в ткани предстательной железы описано S. Volinia и соавт. Был проведен анализ 228 микроРНК в 56 образцах ткани предстательной железы, взятых у пациентов с РПЖ, а также в 6 образцах ткани предстательной железы здоровых мужчин. Авторы сообщили, что в образцах с РПЖ экспрессия 39 микроРНК (miR-106a, -146, -17-5p и др.) была повышена, в то время как экспрессия 6 микроРНК (miR-218-2, -155 и др.) снижена [13]. Напротив, К.Р. Porkka и соавт. при сравнении 319 микроРНК в 9 образцах ткани РПЖ и 4 образцах ткани доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) выявили, что экспрессия 8 микроРНК была повышена, а 22 — снижена [14]. J. Carlsson и соавт., оценивая 667 микроРНК, обнаружили 9 микроРНК (miR-26A, 126*, -195, -30D, -29A и др.), которые последовательно различаются между опухолевой тканью предстательной железы и соседними нормальными тканями в каждом случае [15].

A. Srivastava и соавт. показали, что экспрессия miR-205, -214, -221 и -99b была значительно снижена в образцах ткани РПЖ по сравнению с соседними нормальными тканями. Площадь под кривой (AUC) составила 0,83; 0,92; 0,75 и 0,86 соответственно [16].

O.J. Hellwinkel и соавт. сообщили о 7 микроРНК, экспрессия которых отличалась при сравнении нормальной ткани пациентов с диагностированным РПЖ и нормальной ткани, взятой у пациентов с отрицательным результатом биопсии. Содержание 4 из этих микроРНК (miR-185, miR-16, let-7a и let-7b) в нормальной ткани предстательной железы существенно различалось при сравнении образцов ткани пациентов с РПЖ и пациентов с отрицательным результатом биопсии и высоким уровнем ПСА. Авторы предположили, что выявление этих характерных для рака паттернов микроРНК в морфологически неизменной

ткани предстательной железы поможет оценить риск развития РПЖ [17].

Интересно, что согласно имеющимся результатам, профили микроРНК позволяют классифицировать происхождение рака у человека. Высокотканеспецифичное происхождение микроРНК делает возможной эффективную идентификацию метастатического рака неизвестного первичного происхождения. R. Søkilde и соавт. проанализировав серии из 208 опухолей, представляющих 15 различных гистологических типов, включая РПЖ, показали, что профилирование экспрессии микроРНК может эффективно предсказать локализацию первичной опухоли. Авторы разработали новый алгоритм классификации микроРНК, получив общую точность 85 % (доверительный интервал 79–89 %). Когда алгоритм изучали на проверочной тестовой выборке из 48 образцов метастатических очагов, первичная локализация была правильно идентифицирована в 42 случаях (точность 88 %) [18].

МикроРНК в крови

В 2008 г. P.S. Mitchell и соавт. продемонстрировали, что микроРНК, происходящие из тканей РПЖ человека, могут быть идентифицированы в плазме. Кроме этого, авторы сообщили, что экспрессия miR-141 была значительно выше у пациентов с прогрессирующим РПЖ, чем у пациентов контрольной группы (AUC 0,907). В этом исследовании впервые опубликована информация о наличии микроРНК в сыворотке крови пациентов с РПЖ [19]. В дальнейшем в других работах показана потенциальная значимость циркулирующих микроРНК для выявления и прогнозирования РПЖ, что демонстрирует их присутствие в сыворотке и плазме крови.

В исследовании Z.H. Chen и соавт. первоначально оценили 1146 микроРНК в плазме крови 25 пациентов с диагностированным РПЖ (15 случаев неметастатического, 10 случаев метастатического рака) и 17 пациентов с ДГПЖ и на основании полученных данных отобрали панель из 5 микроРНК (miR-622, miR-1285, let-7e, let-7c и miR-30c), которые могут отличать РПЖ от ДГПЖ с высокой точностью (AUC 0,924). Кроме этого, в данной работе определялась точность сочетания микроРНК с обычным тестом на ПСА. У пациентов с уровнем ПСА ≥ 4 нг/мл miR-30c был особенно полезен (AUC 0,908), тогда как у пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл AUC была 0,509. Аналогично диагностические показатели let-7e были лучше у пациентов с уровнем ПСА < 4 нг/мл (AUC 0,969), в то время как AUC при уровне ПСА ≥ 4 нг/мл составила 0,773 [20].

A. Srivastava и соавт. после анализа 667 микроРНК отобрали профиль из 3 микроРНК (miR-25, miR-101 и miR-628-5p). При проверке выбранных микроРНК были продемонстрированы хорошие показатели, что позволяет дифференцировать пациентов с РПЖ и здоровых лиц контрольной группы. Для miR-25, -101 и -628-5p AUC составила 0,66; 0,80 и 0,94 соответственно [21].

Прогностическая ценность микроРНК также была показана H.C. Nguyen и соавт. Изучая дифференциальную экспрессию 669 микроРНК в 84 образцах сыворотки крови от пациентов с РПЖ, авторы продемонстрировали, что экспрессия miR-375, -378 и -141 имела тенденцию к увеличению при прогрессировании заболевания, в то время как экспрессия miR-409-3p возрастала в группе высокого риска по сравнению с таковой в группе низкого риска, но значительно снижалась при метастатической форме заболевания. В этом исследовании также показано, что miR-375 и miR-141 были значительно экспрессированы в тканях опухоли предстательной железы, но не в мононуклеарных клетках периферической крови, что позволяет предположить, что их повышенная экспрессия в сыворотке пациентов с поздними стадиями РПЖ может быть результатом селективного экзоцитоза этих микроРНК из клеток РПЖ в систему кровообращения [22].

F. Moltzahn и соавт. после анализа 384 микроРНК посредством определения профиля экспрессии с помощью микрочипирования идентифицировали в сыворотке панель из 12 микроРНК. В ходе валидационного исследования было обнаружено, что miR-106a, -1274, -93, -223, R-874 и -1207 демонстрируют корреляцию с возрастом пациента, уровнем ПСА в сыворотке, клинической стадией опухоли, дифференцировкой по шкале Глисона и процентом положительных биопсийных столбиков (AUC 0,812–0,928) [23].

A. Watahiki и соавт. проанализировали 742 микроРНК в образцах плазмы от 50 пациентов с РПЖ. Концентрация 8 микроРНК была значительно повышена у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ по сравнению с таковой у пациентов с локализованным РПЖ, в то время как экспрессия 2 других молекул была снижена. Авторы предложили панель, включающую miR-141, -151-3p и -16 (AUC 0,944). Также они описали, что панель, включающая -141, -151-3p, -152 и -423-3p, позволяла выявить пациентов с плохим прогнозом и/или большей суммой баллов по шкале Глисона. Кроме этого, miR-141 и miR-152 идентифицировали пациентов с высокой вероятностью развития рецидива после радикальной простатэктомии [24].

J. Shen и соавт. предложили панель микроРНК, выделенных из плазмы крови, состоящую из miR-20a, -21, -145 и -221, которая позволяла предсказать агрессивность РПЖ, различая пациентов с низким и высоким риском РПЖ в соответствии с критериями D'Amico (AUC 0,824) [25].

S.Y. Wang и соавт. показали, что уровни miR-19, -345 и -519c-5p в сыворотке крови независимо предсказывают неблагоприятные патоморфологические данные у пациентов с РПЖ, у которых могла быть выбрана тактика динамического наблюдения. Дискриминационная способность различать пациентов с неблагоприятной патологией увеличилась с 0,77 до 0,94,

когда эти микроРНК были добавлены в модель, включающую возраст, уровень ПСА, клиническую стадию и количество положительных биопсийных столбиков. Исследование профиля микроРНК в плазме, по мнению авторов, может оптимизировать отбор больных РПЖ для динамического наблюдения [26].

МикроРНК в моче

Теоретически моча является перспективным субстратом для выявления новых маркеров РПЖ. Это обусловлено тем, что некоторые микроРНК выводятся вместе с мочой, а также анатомической локализацией предстательной железы по отношению к уретре и возможностью получать секретируемые предстательной железой продукты через ее протоковую систему.

Концентрация и количество детектируемых микроРНК в моче ниже, чем в плазме. Это указывает на то, что они могут не секретироваться почками или разрушаются в моче [27]. Тем не менее обогащение мочи простатическими клетками с помощью массажа предстательной железы является способом увеличения присутствия биомаркеров предстательной железы и повышения точности теста [28]. Кроме этого, содержание белков в моче меньше, чем в сыворотке и плазме крови, что снижает помехи при изолировании микроРНК [29]. Однако в связи с тем, что концентрация нуклеиновых кислот в моче ниже, чем в других жидкостях организма, исследование может быть затруднено.

В настоящее время в мире проведено небольшое количество исследований, посвященных изучению микроРНК в моче при РПЖ.

Так, A.I. Salido-Guadarrama и соавт. в работе, проведенной на выборке из 8 пациентов с локализованным РПЖ и 8 пациентов с ДГПЖ, а также на выборке из 78 пациентов с РПЖ и 70 пациентов с ДГПЖ для валидации, продемонстрировали, что miR-100 и miR-200b в сочетании с уровнями общего ПСА, свободного ПСА и данными пальцевого ректального исследования могут быть использованы для дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ для мужчин с уровнем ПСА в «серой зоне» и улучшать диагностическую значимость этих показателей. К недостаткам работы авторов могут быть отнесены относительно небольшая выборка пациентов и отсутствие сопоставления результатов экспрессии микроРНК и клинических данных [30].

N. Korzeniewski и соавт. в своем исследовании, проведенном на основании данных анализа мочи 18 пациентов с отрицательными результатами биопсии и 70 пациентов с диагностированным РПЖ, сделали акцент на изучении корреляции экспрессии miR-483-5p, -1275 и -1290 в супернатанте мочи (при этом гиперэкспрессия данных молекул в ткани РПЖ ранее была установлена) с уровнем ПСА и данными патоморфологического заключения. При этом среди исследуемых микроРНК

в моче отмечалось повышение концентрации miR-483-5p, а достоверной корреляции ее с уровнем ПСА и суммой баллов по шкале Глисона не установлено. Таким образом, в данной работе подтверждено наличие повышенной экспрессии одной и той же микроРНК как в ткани предстательной железы, так и в моче. Это косвенным образом свидетельствует о частичном выведении циркулирующих микроРНК с мочой, однако при этом нет данных о количественных значениях микроРНК в крови. Также не проведен анализ микроРНК в осадочной фракции мочи [31].

I. Casanova-Salas и соавт. после сопоставления экспрессии микроРНК в биоптатах предстательной железы пациентов с РПЖ и пациентов с отрицательными результатами биопсии для дальнейшего анализа были отобраны miR-182 и -187. Экспрессию отобранных микроРНК проверяли в осадочной фракции мочи, полученной после пальцевого ректального исследования от 47 пациентов с верифицированным РПЖ и 45 пациентов с отрицательными результатами биопсии. Было установлено, что экспрессия miR-187 может иметь самостоятельное значение в диагностике РПЖ и достоверно коррелирует с количеством положительных биопсийных столбиков. При использовании данных экспрессии miR-187 в комбинации с данными о ПСА и *PSA3* специфичность в отношении выявления рака составила 88,6 %, а чувствительность — 50 % [32].

В исследовании S.J. Yun и соавт. продемонстрировано, что уровни экспрессии hsa-miR-615-3p, hsv1-miR-H18, hsv2-miR-H9-5p и hsa-miR-4316 значительно выше в образцах мочи пациентов с РПЖ, чем с ДГПЖ. Определение профиля hsv1-miR-H18 (AUC 0,772; чувствительность 66,5 %, специфичность 74,1 %) и hsv2-miR-H9-5p (AUC 0,777; чувствительность 70,2 %, специфичность 72,0 %) является более точным диагностическим тестом, чем определение значения общего ПСА для пациентов с уровнем ПСА в «серой зоне». Исследованные в данной работе микроРНК ранее изучались при вирусных заболеваниях и не были описаны при онкологических патологиях. Повышение их экспрессии свидетельствует об изменении клеточного метаболизма и, скорее всего, не может быть использовано в качестве достоверного маркера, так как, предположительно, возникает при большом спектре заболеваний [33].

K. Stuopelyte и соавт. после предварительного анализа экспрессии 547 микроРНК в тканях предстательной железы отобрали miR-95, -21, -19a, -19b для дальнейшего изучения в моче. Установлено, что miR-21, -19a, -19b могут быть использованы для дифференциальной диагностики с ДГПЖ (AUC 0,75). Также отмечена корреляция экспрессии miR-95 с прогностическими группами РПЖ [34].

В исследовании R.J. Bryant и соавт. выявлены достоверные изменения концентрации miR-107 и miR-574-3p

в моче у пациентов с РПЖ, по сравнению с контрольной группой. При этом индекс конкордантности для обеих микроРНК был выше, чем для *PCa3* (0,66; 0,74 и 0,61 соответственно). Исследование проводилось на выборке из 70 пациентов с локализованным раком, 48 — с распространенным и 17 здоровых мужчин. Недостатками данного исследования являются небольшое количество изученных микроРНК и относительно небольшая контрольная группа [35].

По данным А. Srivastava и соавт., экспрессия *miR-205* и *miR-214* в моче при РПЖ достоверно снижается. Сочетанное использование этих 2 микроРНК улучшает обнаружение РПЖ (чувствительность 89 %, специфичность 80 %). Данная работа проводилась на относительно небольшой выборке (36 пациентов с РПЖ и 12 здоровых мужчин) и не позволяет достоверно охарактеризовать клиническую значимость повышения концентрации этих микроРНК, так как в качестве группы сравнения взяты образцы мочи здоровых мужчин, не имеющих заболеваний мочеполовой системы [16].

Исследование N. Sapre и соавт. ставило перед собой цель установить связь экспрессии микроРНК с группами риска РПЖ. По предварительным данным, при определении экспрессии *miR-16*, -21, -222 отмечалась ее корреляция с прогностической группой высокого риска (AUC 0,75), однако при валидации эта комбинация не показала достоверного прогностического результата (AUC 0,35). Исследование также выполнялось на относительно маленькой выборке пациентов, сбор мочи проводился с помощью уретрального катетера, что могло сказаться на достоверности данных [36].

В работе Т.А. Ная-Ахмад и соавт. в качестве основных исследуемых микроРНК были отобраны *miR-1825*, экспрессия которой повышалась при РПЖ по сравнению с ДГПЖ, и *miR-484*, экспрессия которой снижалась при РПЖ. При сравнительном анализе экспрессии этих микроРНК для диагностики РПЖ показано, что *miR-1825* обладает чувствительностью 60 % и специфичностью 69 %, а *miR-484* — 80 и 19 % соответственно.

При расчете их значимости в комбинации чувствительность составила 45 %, а специфичность — 75 % [37].

В работе Н. Lewis и соавт. показано, что гиперэкспрессия *miR-888* в моче ассоциирована с РПЖ высокого риска. В рамках данной работы не проводился анализ профиля других микроРНК, а также не была охарактеризована значимость *miR-888* в качестве раннего предиктора наличия заболевания [38].

Ж. Fredsøe и соавт. [39] провели анализ экспрессии 92 микроРНК в моче пациентов с РПЖ. На основании полученных отклонений были разработаны 2 диагностические модели. Первая из них — трехкомпонентная диагностическая модель *miR-222-3p*miR-24-3p/miR-30c-5p* (при валидации AUC 0,89) позволяет судить о наличии РПЖ у пациента. Вторая модель *miR-125b-5p*let-7a-5p/miR-151-5p* может иметь значение для прогноза времени до биохимического рецидива.

Данные по основным микроРНК, определяемым в моче пациентов с РПЖ, представлены в сводной таблице.

В настоящее время при анализе данных литературы можно констатировать отсутствие как консенсуса в отношении значимости исследованных в моче микроРНК, так и очевидных связей с результатами ранее проведенных исследований по определению экспрессии микроРНК в крови у больных РПЖ. Также следует отметить, что исследования, посвященные определению экспрессии микроРНК у пациентов с местно-распространенными формами, метастатическими поражениями, биохимическим рецидивом, а также в группах активного наблюдения, представлены лишь небольшими выборками либо не представлены вовсе.

Исследования по диагностической и прогностической значимости определения экспрессии микроРНК в моче находятся в начальной поисковой стадии, их результаты во многом являются неопределенными и противоречивыми. В то же время дальнейшие исследования и внедрение данного неинвазивного и перспективного метода диагностики являются актуальной задачей онкоурологии.

Основные микроРНК, определяемые в моче пациентов с РПЖ
Main microRNAs measured in urine of patients with PCa

Автор Author	Проанализиро- ванные микроРНК MicroRNAs analyzed	МикроРНК с повышенной экспрессией Upregulated microRNAs	Микро- РНК с пони- женной экспрес- сией Downregu- lated microRNAs	Материал Biomaterial	Выборка обследованных лиц Patients tested	Результат Result
S. Ahumada- Tamayo и соавт. [40] S. Ahumada- Tamayo et al. [40]	373 микроРНК 373 microRNAs	miR-196b, -574-3p, let-7b, -7c, -7d, -7e, -7f, miR-200b, -149, -20b, -17, -184, -20a, -106a, -671-3p, -148a, -429, -31, -100	miR-150, -328	Осадок мочи после массажа предстательной железы Urine sediment after prostate massage	9 пациентов с РПЖ 9 patients with PCa 9 patients with BPH	Разница при определении 21 микроРНК Difference in measuring 21 microRNAs
R.J. Bryant и соавт. [35] R.J. Bryant et al. [35]	miR-107, -141, -200b, -375, -574-3p	miR-107, -574-3p	—	Осадок мочи после ПРИ Urine sediment after DRE	17 лиц контрольной группы 70 пациентов с локализованным РПЖ 48 пациентов с распространенным РПЖ 17 controls 70 patients with localized PCa 48 patients with advanced PCa	Экспрессия miR-107 и -574-3p повышается при РПЖ miR-107 and -574-3p are upregulated in PCa
A. Srivastava и соавт. [16] A. Srivastava et al. [16]	miR-205, -214, -221, -99b	—	miR-205, -214	Моча Urine	36 пациентов с РПЖ 12 здоровых доноров 36 patients with PCa 12 healthy individuals	Комбинированное определение экспрессии miR-205 и miR-214 улучшает обнаружение РПЖ (чувствительность 89 %, специфичность 80 %) Simultaneous measurement of miR-205 and miR-214 expression improves the diagnosis of PCa (sensitivity 89 %, specificity 80 %)
N. Korzeniewski и соавт. [31] N. Korzeniewski et al. [31]	miR-483-5p, -1275, -1290	miR-483-5p	—	Очищенная от клеток моча Cell-free urine	18 пациентов с отрицательными результатами биопсии 70 пациентов с диагностированным РПЖ 18 patients with negative biopsy 70 patients with confirmed PCa	Не отмечена достоверная корреляция экспрессии miR-483 с уровнем ПСА и суммой баллов по шкале Глисона No significant correlation between miR-483 expression and PSA level, as well as Gleason score

N. Sappe и соавт. [36] N. Sappe et al. [36]	miR-21, -20a, -375, -331, -205, -218, -16, -222, -221, -34a, -106b, -182, -222, -221, -34a, -106b, -182, -205, -221, -222, -331, -375 Отобраны: miR-16, -21, -222 Selected: miR-16, -21, -222	Сравнивался РПЖ высокого риска и клинически незначимый miR-16, -20a, -21, -34a, -145, -106b, -182, -205, -221, -222, -331, -375 Экспрессия miR-16, -21, -222 была повышена при использовании панели Taqman и количественной полимеразной цепной реакции, но это не подтвердилось при валидации High-risk PCa and clinically insignificant PCa were compared miR-16, -20a, -21, -34a, -145, -106b, -182, -205, -221, -222, -331, -375 Taqman assays and quantitative polymerase chain reaction demonstrated upregulated miR-16, -21, -222, but this was not confirmed during validation	—	Моча после ПРИ Urine after DRE	Исследовательская фаза: 33 пациента перед радикальной простатэктомией Фаза валидации: 36 пациентов Research phase: 33 patients before radical prostatectomy Validation phase: 36 patients	Комбинированное определение экспрессии miR-16, -21, -222 при валидации не показало достоверного результата Simultaneous measurement of miR-16, -21, -222 expression during validation gave no benefits
T.A. Haj-Ahmad и соавт. [37] T.A. Haj-Ahmad et al. [37]	Изучены 894 микроРНК Отобраны: miR-1234, -1238, -1913, -486-5p, -1825, -484, -483-5p Analyzed: 894 microRNAs Selected: miR-1234, -1238, -1913, -486-5p, -1825, -484, -483-5p	miR-1825	miR-484	Моча, собранная с помощью мочевого презерватива Urine collected using condom catheters	9 пациентов с РПЖ 2 пациента с ДГПЖ 10 здоровых доноров 9 patients with PCa 2 patients with BPH 10 healthy individuals	Сравнение РПЖ с ДГПЖ: miR-1825 чувствительность 60 %, специфичность 69 %; miR-484 чувствительность 80 %, специфичность 19 % Комбинированные чувствительность и специфичность miR-1825 и -484 — 45 и 75 % соответственно Comparison of PCa and BPH: miR-1825 sensitivity 60 %, specificity 69 %; miR-484 sensitivity 80 %, specificity 19 % Overall sensitivity and specificity of miR-1825 and -484 are 45 % and 75 % respectively
I. Casanova-Salas и соавт. [32] I. Casanova-Salas et al. [32]	miR-182, -187	—	miR-187	Осадок мочи после ПРИ Urine sediment after DRE	45 пациентов с отрицательными результатами биопсии 47 пациентов с РПЖ 45 patients with negative biopsy 47 patients with PCa	miR-187 имеет самостоятельное значение в диагностике РПЖ. В комбинации с данными о ПСА и ПСА3 показывает специфичность 88,6 %, чувствительность 50 % miR-187 is an independent prognostic factor in the diagnosis of PCa. In combination with PSA and PСА3, it has specificity of 88.6 % and sensitivity of 50 %

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; ПРИ — пальцевое ректальное исследование; ПСА — простатический специфический антиген.

Note. PCa — prostate cancer; BPH — benign prostatic hyperplasia; DRE — digital rectal examination; PSA — prostate specific antigen.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Woolf S.H. The accuracy and effectiveness of routine population screening with mammography, prostate-specific antigen, and prenatal ultrasound: a review of published scientific evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(3):275–304. DOI: 10.1017/s0266462301106021.
3. Schröder F.H., van der Maas P., Beemsterboer P. et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1817–23. DOI: 10.1093/jnci/90.23.1817.
4. Crawford E.D., Leewansangtong S., Goktas S. et al. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate* 1999;38(4):296–302. DOI: 10.1002/(sici)1097-0045(19990301)38:4<296::aid-pros5>3.0.co;2-p.
5. Luo Y., Gou X., Huang P., Mou C. Prostate cancer antigen 3 test for prostate biopsy decision: a systematic review and meta analysis. *Chin Med J* 2014;127(9):1768–74.
6. Cornu J.N., Cancel-Tassin G., Egrot C. et al. Urine TMPRSS2:ERG fusion transcript integrated with PCA3 score, genotyping, and biological features are correlated to the results of prostatic biopsies in men at risk of prostate cancer. *Prostate* 2013;73(3):242–9. DOI: 10.1002/pros.22563.
7. Dijkstra S., Birker I.L., Smit F.P. et al. Prostate cancer biomarker profiles in urinary sediments and exosomes. *J Urol* 2014;191(4):1132–8. DOI: 10.1016/j.juro.2013.11.001.
8. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004;5(7):522–31. DOI: 10.1038/nrg1379. Erratum in: *Nat Rev Genet* 2004;5(8):631.
9. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M. et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15524–9. DOI: 10.1073/pnas.242606799.
10. Cho W.C. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(8):1273–81. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.12.014.
11. Perge P., Nagy Z., Igaz I., Igaz P. Suggested roles for microRNA in tumors. *Biomol Concepts* 2015;6(2):149–55. DOI: 10.1515/bmc-2015-0002.
12. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M. et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;141(5):672–5. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.
13. Volinia S., Calin G.A., Liu C.G. et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(7):2257–61. DOI: 10.1073/pnas.0510565103.
14. Porkka K.P., Pfeiffer M.J., Waltering K.K. et al. MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67(13):6130–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0533.
15. Carlsson J., Davidsson S., Helenius G. et al. A miRNA expression signature that separates between normal and malignant prostate tissues. *Cancer Cell Int* 2011;11(1):14. DOI: 10.1186/1475-2867-11-14.
16. Srivastava A., Goldberger H., Dimtchev A. et al. MicroRNA profiling in prostate cancer – the diagnostic potential of urinary miR-205 and miR-214. *PLoS One* 2013;8(10):e76994. DOI: 10.1371/journal.pone.0076994.
17. Hellwinkel O.J., Sellier C., Sylvester Y.M. et al. A Cancer-indicative microRNA pattern in normal prostate tissue. *Int J Mol Sci* 2013;14(3):5239–49. DOI: 10.3390/ijms14035239.
18. Søkilde R., Vincent M., Møller A.K. et al. Efficient identification of miRNAs for classification of tumor origin. *J Mol Diagn* 2014;16(1):106–15. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.10.001.
19. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(30):10513–8. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.
20. Chen Z.H., Zhang G.L., Li H.R. et al. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer. *Prostate* 2012;72(13):1443–52. DOI: 10.1002/pros.22495.
21. Srivastava A., Goldberger H., Dimtchev A. et al. Circulatory miR-628-5p is downregulated in prostate cancer patients. *Tumour Biol* 2014;35(5):4867–73. DOI: 10.1007/s13277-014-1638-1.
22. Nguyen H.C., Xie W., Yang M. et al. Expression differences of circulating microRNAs in metastatic castration resistant prostate cancer and low-risk, localized prostate cancer. *Prostate* 2013;73(4):346–54. DOI: 10.1002/pros.22572.
23. Moltzahn F., Olshen A.B., Baehner L. et al. Microfluidic-based multiplex qRT-PCR identifies diagnostic and prognostic microRNA signatures in the sera of prostate cancer patients. *Cancer Res* 2011;71(2):550–60. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1229.
24. Watahiki A., Macfarlane R.J., Gleave M.E. et al. Plasma miRNAs as biomarkers to identify patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2013;14(4):7757–70. DOI: 10.3390/ijms14047757.
25. Shen J., Hruby G.W., McKiernan J.M. et al. Dysregulation of circulating microRNAs and prediction of aggressive prostate cancer. *Prostate* 2012;72(13):1469–77. DOI: 10.1002/pros.22499.
26. Wang S.Y., Shiboski S., Belair C.D. et al. miR-19, miR-345, miR-519c-5p serum levels predict adverse pathology in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *PLoS One* 2014;9(6):e98597. DOI: 10.1371/journal.pone.0098597.
27. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010;56(11):1733–41. DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405.
28. Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., van Oort I. et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Jul;44(1):8–15; discussion 15–6. DOI: 10.1016/s0302-2838(03)00201-x.
29. Mlcochova H., Hezova R., Stanik M., Slaby O. Urine microRNAs as potential noninvasive biomarkers in urologic cancers. *Urol Oncol* 2014;32(1):41.e1–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.04.011.
30. Salido-Guadarrama A.I., Morales-Montor J.G., Rangel-Escareño C. et al. Urinary microRNA-based signature improves accuracy of detection of clinically relevant prostate cancer within the prostate-specific antigen grey zone. *Mol Med Rep* 2016;13(6):4549–60. DOI: 10.3892/mmr.2016.5095.
31. Korzeniewski N., Tosev G., Pahernik S. et al. Identification of cell-free microRNAs in the urine of patients with prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(1):16.e17–22. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.09.015.
32. Casanova-Salas I., Rubio-Briones J., Calatrava A. et al. Identification of miR-187 and miR-182 as biomarkers

- of early diagnosis and prognosis in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2014;192(1):252–9. DOI: 10.1016/j.juro.2014.01.107.
33. Yun S.J., Jeong P., Kang H.W. et al. Urinary MicroRNAs of prostate cancer: virus-encoded hsv1-miRH18 and hsv2-miR-H9-5p could be valuable diagnostic markers. *Int Neurourol J* 2015;19(2):74–84. DOI: 10.5213/inj.2015.19.2.74.
 34. Stupelyte K., Daniunaite K., Bakavicius A. et al. The utility of urine-circulating miRNAs for detection of prostate cancer. *Br J Cancer* 2016;115(6):707–15. DOI: 10.1038/bjc.2016.233.
 35. Bryant R.J., Pawlowski T., Catto J.W. et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. *Br J Cancer* 2012;106(4):768–74. DOI: 10.1038/bjc.2011.595.
 36. Sapre N., Hong M.K., Macintyre G. et al. Curated microRNAs in urine and blood fail to validate as predictive biomarkers for high-risk prostate cancer. *PLoS One* 2014;9(4):e91729. DOI: 10.1371/journal.pone.0091729.
 37. Haj-Ahmad T.A., Abdalla M.A., Haj-Ahmad Y. Potential urinary miRNA biomarker candidates for the accurate detection of prostate cancer among benign prostatic hyperplasia patients. *J Cancer* 2014;5(3):182–91. DOI: 10.7150/jca.6799.
 38. Lewis H., Lance R., Troyer D. et al. miR-888 is an expressed prostatic secretions-derived microRNA that promotes prostate cell growth and migration. *Cell Cycle* 2014;13(2):227–39. DOI: 10.4161/cc.26984.
 39. Fredsøe J., Rasmussen A.K.I., Thomsen A.R. Diagnostic and prognostic microRNA biomarkers for prostate cancer in cell-free urine. *Eur Urol Focus* 2018;4(6):825–33. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.018.
 40. Ahumada-Tamayo S., Saavedra-Briones D., Cantellano-Orozco M. et al. MicroRNA determination in urine for prostate cancer detection in Mexican patients at the Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. *Rev Mex Urol* 2011;71:213–7.

Вклад авторов

Д.Р. Долотказин: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

М.Ю. Шкурников: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста;

Б.Я. Алексеев: идея и разработка дизайна исследования, научное редактирование текста.

Authors' contributions

D.R. Dolotkazin: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

M.Yu. Shkurnikov: developing the research design, scientific text editing;

B.Ya. Alekseev: idea и developing the research design, scientific text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Р. Долотказин / D.R. Dolotkazin: <https://orcid.org/0000-0003-2863-9001>

М.Ю. Шкурников / M.Yu. Shkurnikov: <https://orcid.org/0000-0002-6668-5028>

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 27.09.2020. Принята к публикации: 01.11.2020.

Article submitted: 27.09.2020. Accepted for publication: 01.11.2020.