

Поиск новых микроРНК для дифференциальной диагностики тератом

К.С. Немцева¹, В.Б. Матвеев¹, Н.В. Елкина¹, М.Д. Федорова¹, Д.С. Елкин¹, О.А. Халмурзаев¹,
М.И. Бейшембаев², Г.А. Аракелян¹, С.В. Винокурова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720020 Бишкек, Ахунбаева ул., 92

Контакты: Каролина Станиславовна Немцева karoline11111@mail.ru

Введение. На сегодняшний день отсутствуют точные модели для прогнозирования морфологического строения герминогенных опухолей яичек (ГОЯ) до оперативного лечения. По данным литературы, в качестве нового диагностического маркера ГОЯ, а также для дифференциальной диагностики основных гистологических форм после проведенной химиотерапии возможно использование микроРНК.

Цель исследования – поиск новых микроРНК как маркеров для дифференциальной диагностики тератомы и живой опухолевой ткани.

Материалы и методы. В исследовании были проанализированы свежемороженые образцы тканей, полученные после орхифуникулэктомии ($n = 46$) и забрюшинной лимфаденэктомии ($n = 42$) у пациентов с диагнозом ГОЯ. Из образцов тканей выделяли микроРНК, которые анализировали с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Результаты. В результате изучения материалов Атласа ракового генома выбраны микроРНК-196a-5p и микроРНК-200b-3p с дифференциальной экспрессией в образцах опухолевой ткани различных гистотипов ГОЯ. Данные микроРНК достоверно гиперэкспрессируются в несеминомах, при этом уровни их экспрессии в этих ГОЯ значительно различаются с таковыми как в нормальных тканях, так и в семиномах. Уровень экспрессии микроРНК-196b-5p в тератомах, образцы которых получены после забрюшинной лимфаденэктомии, достоверно выше, чем в семиномах, а уровень экспрессии микроРНК-200b-3p достоверно выше, чем в ткани с некротическими изменениями после терапии. ROC-анализ показал чувствительность 89 % и специфичность 79 % при использовании в качестве диагностического маркера микроРНК-196b-5p. Для микроРНК-200b-3p чувствительность и специфичность составили 75 и 89 % соответственно.

Заключение. В данном исследовании мы впервые продемонстрировали, что микроРНК-196a-5p и микроРНК-200b-3p обладают высоким диагностическим потенциалом в качестве маркеров для выявления различных гистотипов ГОЯ, включая тератому.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, микроРНК, молекулярно-генетический маркер, тератома, диагностика

Для цитирования: Немцева К.С., Матвеев В.Б., Винокурова С.В. и др. Поиск новых микроРНК для дифференциальной диагностики тератом. Онкоурология 2025;21(2):119–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-119-125>

Search for new microRNAs for differential diagnosis of teratomas

K.S. Nemtseva¹, V.B. Matveev¹, N.V. Elkina¹, M.D. Fedorova¹, D.S. Elkin¹, O.A. Khalmurzaev¹, M.I. Beyshembaev²,
G.A. Arakelyan¹, S.V. Vinokurova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²National Center for Oncology and Hematology, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 92 Akhunbayev St., Bishkek 720020, Kyrgyz Republic

Contacts: Karolina Stanislavovna Nemtseva karoline11111@mail.ru

Background. Currently, there are no accurate models for prediction of morphological structure of testicular germ cell tumors (TGCTs) prior to surgical treatment. According to literature data, microRNAs can be used as a new diagnostic marker of TGCT and for differential diagnosis of the main histological forms after chemotherapy.

Aim. Search for new microRNAs as markers for differential diagnosis of teratoma and live tumor tissues.

Materials and methods. In the study, freshly frozen tissue samples obtained after orchifuniculectomy ($n = 46$) and retroperitoneal lymph node dissection ($n = 42$) in patients with TGCT diagnosis were analyzed. MicroRNAs were isolated from tissue samples and analyzed using reverse transcription polymerase chain reaction.

Results. After studying the Cancer Genome Atlas, microRNA-196a-5p and microRNA-200b-3p with differential expression in tissue samples of different histological types of TGCT were identified. These microRNA are significantly overexpressed in non-seminomas, and their expression levels significantly differ from expression levels in normal tissues and seminomas. The level of microRNA-196b-5p expression in teratomas obtained after retroperitoneal lymph node dissection is significantly higher than in seminomas, and microRNA-200b-3p expression level is significantly higher than in tissues with necrotic changes. ROC analysis has shown 89 % sensitivity and 79 % specificity for microRNA-196b-5p as a diagnostic marker. For microRNA-200b-3p, sensitivity and specificity were 75 and 89 %, respectively.

Conclusion. In this study, we have shown for the first time that microRNA-196a-5p and microRNA-200b-3p have high diagnostic potential as markers for identification of various types of TGCTs including teratoma.

Keywords: germ cell tumor, microRNA, molecular and genetic marker, teratoma, diagnosis

For citation: Nemtseva K.S., Matveev V.B., Vinokurova S.V. et al. Search for new microRNAs for differential diagnosis of teratomas. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(2):119–25. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-119-125>

Введение

Забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) — это основной метод лечения пациентов с герминогенными опухолями яичка (ГОЯ) после химиотерапии. Показанием к выполнению операции является наличие остаточных опухолевых масс >1 см после 1-й линии системной терапии для несеминомных ГОЯ. При резидуальных семиномах определена тактика наблюдения за пациентами с наличием опухолевых масс <3 см, тогда как тактика ведения пациентов с диаметром опухоли >3 см дискуссионна [1]. По данным морфологического исследования только в 10 % случаев в забрюшинных лимфатических узлах определяется жизнеспособная опухолевая ткань, в 40 % — тератома и в 50 % — фиброз/некроз [2].

Анализ литературы позволяет выделить несколько факторов прогноза некротических изменений опухоли после химиотерапии у пациентов с несеминомной ГОЯ, к которым можно отнести нормализовавшийся уровень опухолевых маркеров, размер резидуальной опухоли <2 см, уменьшение >90 % объема метастазов. Модель линейной регрессии, прогнозирующая некротические изменения забрюшинных метастазов после индукционной терапии и использующая перечисленные факторы, имеет точность 78 % [3].

Стоит отметить, что на сегодняшний день ни одна предиктивная модель, которая способна точно дифференцировать некроз, тератому и жизнеспособную опухоль до операции, в практике не применяется.

Результаты исследований клеточных микроРНК, используемых в качестве биомаркеров при ГОЯ, уже позволяют ответить на ряд вопросов при постановке диагноза, оценке терапии и прогнозе рецидива заболевания.

Ученые из Торонто определяли уровни микроРНК-371-3р в плазме крови 82 пациентов с несеминомной ГОЯ до проведения ЗЛАЭ. В этой работе авторы про-

демонстрировали высокую (100 % ($p = 0,02$)) чувствительность микроРНК-371-3р при выявлении жизнеспособной опухоли среди групп пациентов, у которых забрюшинные лимфатические узлы имели размеры 3 см и более [4].

Однако одним из ограничений использования микроРНК-371-3р в качестве маркера ГОЯ является отсутствие экспрессии в тератомах. При этом выявление в плазме крови микроРНК-371-3р с помощью разнообразных модификаций полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе цифровой ПЦР, демонстрирует высокую точность диагностики и последующего мониторинга пациентов с различными гистотипами ГОЯ, за исключением «чистой» тератомы [5]. Тест обладает чувствительностью >90 % при специфичности 100 % [6]. Следовательно, существует необходимость поиска микроРНК, применение которых могло бы восполнить недостаток в выявлении тератом с помощью малоинвазивных подходов.

В крупном исследовании, включившем 137 пациентов с первичной ГОЯ, в качестве потенциального биомаркера тератомы, опухолей желточного мешка и смешанных опухолей, содержащих эти элементы, была предложена микроРНК-375 [7]. Однако в последующих многочисленных исследованиях не показаны статистически значимые результаты по экспрессии микроРНК-375 в плазме пациентов, что исключает использование этого маркера для выявления тератом [8, 9].

Цель исследования — поиск новых микроРНК для применения как маркеров в дифференциальной диагностике тератомы и живой опухолевой ткани, а также фиброзно-некротических изменений.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 88 пациентов, получавших лечение в НМИЦ онкологии

Таблица 1. Гистологическая характеристика опухолей яичек
Table 1. Histological characteristics of testicular tumors

Гистологическая характеристика Histological characteristic	Количество образцов, n (%) Number of samples, n (%)
Чистая семинома Pure seminoma	20 (43,5)
Несеминозные герминогенные опухоли: Non-seminomatous germ cell tumors:	6 (13,1)
зрелая тератома mature teratoma	2 (4,3)
незрелая тератома immature teratoma	1 (2,1)
эмбриональный рак embryonal cancer	3 (6,5)
Опухоли смешанного строения: Tumors with mixed structure:	19 (41,3)
тератома, эмбриональный рак teratoma, embryonal cancer	2 (4,3)
тератома, опухоль желточного мешка teratoma, yolk sac tumor	2 (4,3)
тератома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка teratoma, embryonal cancer, yolk sac tumor	4 (8,6)
тератома, эмбриональный рак, хориокарцинома teratoma, embryonal cancer, choriocarcinoma	1 (2,1)
эмбриональный рак, опухоль желточного мешка embryonal cancer, yolk sac tumor	2 (4,3)
эмбриональный рак, хориокарцинома embryonal cancer, choriocarcinoma	1 (2,1)
семинома, тератома seminoma, teratoma	1 (2,1)
семинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка seminoma, embryonal cancer, yolk sac tumor	3 (6,5)
семинома, опухоль желточного мешка seminoma, yolk sac tumor	1 (2,1)
семинома, хориокарцинома seminoma, choriocarcinoma	1 (2,1)
семинома, хориокарцинома, тератома seminoma, choriocarcinoma, teratoma	1 (2,1)
Некроз Necrosis	1 (2,1)
Всего Total	46 (100)

им. Н.Н. Блохина по поводу морфологически верифицированного диагноза ГОЯ. Всем пациентам в зависимости от стадии опухолевого процесса и проведенного лечения выполнены орхифунгулэктомия ($n = 46$) или ЗЛАЭ ($n = 42$), после чего образцы опухолевой и нормальной тканей яичка и удаленных забрюшинных опухолевых масс были заморожены в жидком азоте и хранились при температуре -80°C в специализированных криобанках. Гистологические характери-

Таблица 2. Гистологическая характеристика удаленных забрюшинных лимфатических узлов

Table 2. Histological characteristics of removed retroperitoneal lymph nodes

Гистологическая характеристика Histological characteristics	Количество образцов, n (%) Number of samples, n (%)
Фиброз/некроз Fibrosis/necrosis	14 (33,33)
Тератома Teratoma	14 (33,33)
Тератома, фиброз/некроз Teratoma, fibrosis/necrosis	8 (19,04)
Жизнеспособная опухоль Viable tumor	6 (14,29)
Всего Total	42 (100)

стики опухолей яичка и удаленных забрюшинных лимфатических узлов представлены в табл. 1, 2.

Выделение микроРНК

МикроРНК из опухолевых и нормальных тканей выделяли с помощью набора SKYamp miRcute miRNA Isolation Kit (SkyGen, Россия) в соответствии с протоколом производителя. МикроРНК растворяли в 50 мкл воды, не содержащей рибонуклеазы, и хранили при -70°C до проведения анализа. Концентрацию выделенных микроРНК в образцах измеряли с использованием набора Qubit™ microRNA Assay Kit (Invitrogen, США), согласно инструкции производителя, на приборе Qubit™ Fluorimeter 2.0 (Invitrogen, США).

Обратная транскрипция и количественная полимеразная цепная реакция

Для количественного определения исследуемых микроРНК проводили ПЦР с обратной транскрипцией в соответствии с методикой, описанной С. Chen и соавт. [10]. Праймеры и зонды были синтезированы компанией «ДНК-Синтез» (Россия). ПЦР проводили в приборе CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., США). Относительный уровень микроРНК в опухолевых и нормальных тканях оценивали с применением $-\Delta\text{Ct}$ -метода [11]. В качестве референсного гена использовали малую ядерную РНК U6.

Статистический анализ

Для анализа значимости различий уровней микроРНК применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни для 2 групп и тест Краскела–Уоллиса с посткритерием множественных сравнений Данна — для 3 и более групп. Статистическую обработку

проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.1.

Результаты

На собственной выборке образцов мы проанализировали известную из литературы микроРНК-375-5р, а также новые перспективные для дифференциальной диагностики тератом микроРНК-196b-5р и микроРНК-200b-3р. Две последние микроРНК были отобраны для работы на основании биоинформатического анализа выборки ГОЯ (Testicular Germ Cell Tumors, TGCTs) из баз данных Атласа ракового генома (Tissue Cancer Genome Atlas, TCGA).

Для оценки экспрессии микроРНК в герминогенных опухолях мы использовали образцы, полученные после орхифунгулэктомии (19 парных образцов семинома яичек, 18 парных образцов опухолей с преобладанием несеминозного компонента). Образцы с широкой гетерогенностью и преобладанием семиномы не оценивались с целью исключения перекрестной экспрессии микроРНК семинозными опухолевыми клетками. Выборка ЗЛАЭ составила 42 пациента (фиброз/некроз – 14, тератома – 14, тератома + фиброз/некроз – 8, жизнеспособная опухоль – 6).

Как видно на рис. 1, а, микроРНК-375-5р характеризуется повышенным уровнем экспрессии в несеминозной опухолевой ткани ($n = 18$) по сравнению с таковым в семиномах ($n = 19$). Уровень экспрессии микроРНК-375-5р достоверно не изменялся в тканях тератомы ($n = 14$) в отличие от реакции в некротических тканях ($n = 14$), полученных после ЗЛАЭ (рис.1, б). Можно сделать предположение, что высокий уровень экспрессии микроРНК-375-5р в образцах ГОЯ без семинозного компонента связан с присутствием в них других гистотипов, отличных от тератом.

Таким образом, можно сделать вывод, что микроРНК-375-5р гиперэкспрессируется только в несеминомах. Полученные данные об отсутствии экспрессии микроРНК-375-5р в тератомах исключают возможность использовать данную микроРНК в дифференциальной диагностике тератом в забрюшинных лимфатических узлах.

Данные экспрессии кандидатных микроРНК-196b-5р и микроРНК-200b-3р представлены на рис. 2 и 3.

Как видно на рис. 2, а, микроРНК-196b-5р, как и микроРНК-375-5р, достоверно гиперэкспрессируется в несеминомах, при этом наблюдается значимая разница в экспрессии в несеминомах, нормальной ткани и семиномах. Ключевое отличие микроРНК-196b-5р от микроРНК-375-5р – значительно более высокий уровень экспрессии в тканях тератом лимфатических узлов по сравнению с таковым в некротически измененных тканях (рис. 2, б). Также достоверное увеличение уровня экспрессии микроРНК-196b-5р выявлено

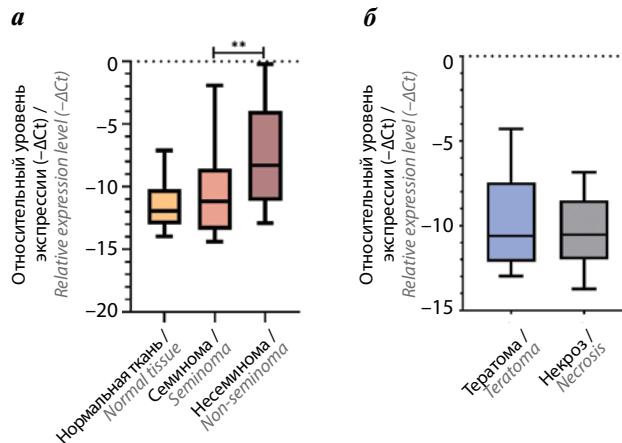


Рис. 1. Диаграммы относительных уровней экспрессии микроРНК-375-5р: а – в тканях опухолей с семинозным и несеминозным гистологическим типом и в нормальной ткани, полученных после орхифунгулэктомии; б – в тканях тератом и некротической ткани, полученных после забрюшинной лимфаденэктомии. $**p < 0,0082$. Здесь и на рис. 2 и 3: указано отрицательное значение разницы экспрессии микроРНК и малой ядерной РНК U6, являющейся нормализатором экспрессии
Fig. 1. Diagrams of relative microRNA-375-5p expression levels: а – in tumor tissues with seminoma and non-seminoma histological type and in normal tissue obtained after orchifuniculectomy; б – in teratoma tissues and necrotic tissues obtained after retroperitoneal lymph node dissection. $**p < 0.0082$. Here and in Fig. 2 and 3: negative value of the difference in expression of microRNA and U6 small nuclear RNA serving as a normalization factor for expression is shown

в тератомах, образцы которых получены после ЗЛАЭ, в сравнении «чистыми» семиномами (рис. 2, в).

Схожие результаты демонстрирует микроРНК-200b-3р, повышенная экспрессия которой также наблюдается в образцах несеминома, среди которых основной вклад вносит гиперэкспрессия в тератомах (рис. 3 а, в). Для образцов лимфатических узлов с метастазами тератом наблюдается аналогичная картина: уровень экспрессии микроРНК-200b-3р достоверно выше, чем в тканях с некротическими изменениями (рис. 3, б).

Для оценки диагностической значимости микроРНК-375-5р, микроРНК-196b-5р и микроРНК-200b-3р мы провели ROC-анализ. При этом сравнивали уровни экспрессии в образцах тератом и некроза в лимфатических узлах. Результаты ROC-анализа представлены на рис. 4.

Результаты ROC-анализа показали, что микроРНК-196b-5р характеризуется наибольшим значением площади под ROC-кривой (area under curve, AUC) 0,9 (чувствительность 89 %, специфичность 79 %; $p = 3,10 \times 10^{-8}$); для микроРНК-200b-3р AUC 0,86 (чувствительность 75 %, специфичность 89 %; $p = 4,47 \times 10^{-7}$). Такие данные указывают на высокий диагностический потенциал этих микроРНК в отношении тератомы. Что касается микроРНК-375-5р, то она часто исследуется на

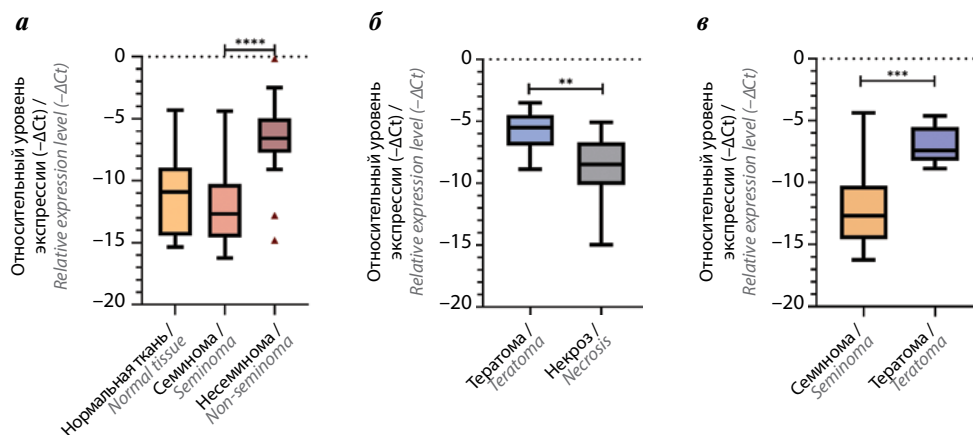


Рис. 2. Диаграммы относительных уровней экспрессии микроРНК-196b-5p: а – в тканях опухолей с семиномным и несеминомным гистологическим типом и в нормальной ткани, полученных после орхифуникюлэктомии; б – в тканях тератом и некротической ткани, полученных после забрюшинной лимфаденэктомии; в – в тканях семином из группы забрюшинной лимфаденэктомии и тератом из группы орхифуникюлэктомии. ** $p < 0,01$. *** $p < 0,001$. **** $p < 0,0001$

Fig. 2. Diagrams of relative microRNA-196b-5p expression levels: а – in tumor tissues with seminoma and non-seminoma histological type and in normal tissue obtained after orchifuniculectomy; б – in teratoma tissues and necrotic tissues obtained after retroperitoneal lymph node dissection; в – in seminoma tissues from the retroperitoneal lymph node dissection group and teratomas from the orchifuniculectomy group. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$. **** $p < 0.0001$

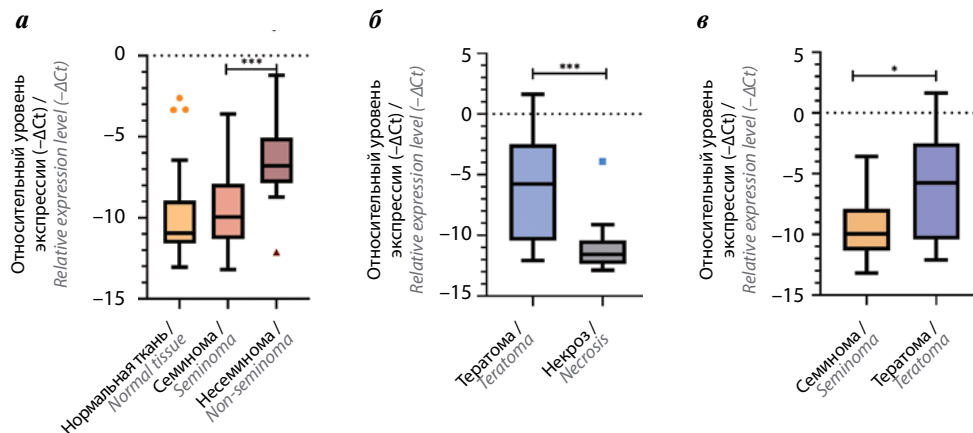


Рис. 3. Диаграммы относительных уровней экспрессии микроРНК-200b-3p: а – в тканях опухолей с семиномным и несеминомным гистологическим типом и нормальной ткани, полученных после орхифуникюлэктомии; б – в тканях тератом и некротической ткани, полученных после забрюшинной лимфаденэктомии; в – в тканях семином из группы забрюшинной лимфаденэктомии и тератом из группы орхифуникюлэктомии. * $p < 0,05$. *** $p < 0,001$

Fig. 3. Diagrams of relative microRNA-200b-3p expression levels: а – in tumor tissues with seminoma and non-seminoma histological type and in normal tissue obtained after orchifuniculectomy; б – in teratoma tissues and necrotic tissues obtained after retroperitoneal lymph node dissection; в – in seminoma tissues from the retroperitoneal lymph node dissection group and teratomas from the orchifuniculectomy group. * $p < 0.05$. *** $p < 0.001$

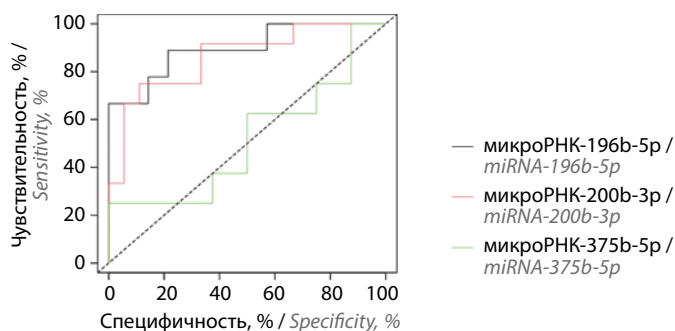


Рис. 4. ROC-кривые, демонстрирующие потенциальную значимость в дифференциальной диагностике микроРНК-196b-5p (черная кривая), микроРНК-200b-3p (красная кривая), микроРНК-375b-5p (зеленая кривая) в отношении тератом против некроза в тканях лимфатических узлов

Fig. 4. ROC curves demonstrating potential significance of microRNA-196b-5p (black curve), microRNA-200b-3p (red curve), microRNA-375b-5p (green curve) for differential diagnosis of teratomas versus necrosis in lymph node tissues

предмет использования в дифференциальной диагностике тератом [8, 9, 12]. Полученные нами результаты не выявили значимого диагностического потенциала данной микроРНК ($AUC\ 0,52; p = 0,92$), что полностью согласуется с данными литературы [13].

Заключение

Анализ микроРНК-196b-5p и микроРНК-200b-3p показал, что их использование оправдано в диагностике тератомного компонента опухолей в лимфатических узлах после химиотерапии. Обнадеживают высокие

показатели чувствительности и специфичности применения исследованных микроРНК в дифференциальной диагностике тератом и фиброза/некроза.

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего исследования микроРНК в качестве диагностических сывороточных биомаркеров для дооперационной дифференциальной диагностики остаточных опухолевых масс. Окончательные выводы возможны после валидации полученных данных в результате анализа плазмы крови пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Albers P., Albrecht W., Algaba F. et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 update. *Eur Urol* 2015;68(6):1054–68. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.044
2. Kollmannsberger C., Daneshmand S., So A. et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol* 2010;28:537–42. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0755
3. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Фигурин К.М. и др. Забрюшинная лимфаденэктомия после индукционной химиотерапии при диссеминированных несеминозных герминогенных опухолях яичка. *Онкоурология* 2010;6(1):54–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-1-52-58
Matveev V.B., Volkova M.I., Figurin K.M. et al. Retroperitoneal lymph node dissection after induction chemotherapy in metastatic testicular non-seminoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2010;6(1):52–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-1-52-58
4. Leão R., van Agthoven T., Figueiredo A. et al. Serum miRNA predicts viable disease after chemotherapy in patients with testicular non-seminoma germ cell tumor. *J Urol* 2018;200(1):126–35. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.068
5. Christiansen A., Lobo J., Fankhauser C.D. et al. Integrated expression of circulating miR375 and miR371 to identify teratoma and active germ cell malignancy components in malignant germ cell tumors. *Eur Urol* 2021;1:35–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.03.032
6. Sequeira J.P., Lobo J., Constâncio V. et al. DigiMir Test: establishing a novel pipeline for MiR-371a quantification using droplet digital PCR in liquid biopsies from testicular germ cell tumor patients. *Front Oncol* 2022;12:876732. DOI: 10.3389/fonc.2022.876732
7. Shen H., Shih J., Hollern D.P. et al. Integrated molecular characterization of testicular germ cell tumors. *Cell Rep* 2018;23(11):3392–406. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.039
8. Lafin J.T., Kenigsberg A.P., Meng X. et al. Serum small RNA sequencing and miR-375 assay do not identify the presence of pure teratoma at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Eur Urol Open Sci* 2021;26:83–7. DOI: 10.1016/j.euros.2021.02.003
9. Moore J.A., Lehner M.J., Anfossi S. et al. Predictive capacity of a miRNA panel in identifying teratoma in post-chemotherapy consolidation surgeries. *BJU Int* 2023;4(1):81–7. DOI: 10.1002/bco2.143
10. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J. et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2005;33(20):e179. DOI: 10.1093/nar/gni178
11. Schmittgen T., Livak K. Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc* 2008;3(6):1101–8. DOI: 10.1038/nprot.2008.73
12. Belge G., Grobelyny F., Matthies C. et al. Serum level of microRNA-375-3p is not a reliable biomarker of teratoma. *In Vivo* 2020;34(1):163–8. DOI: 10.21873/in vivo.11757
13. Yodkunnatham N., Pandit K., Puri D. et al. MicroRNAs in testicular germ cell tumors: the teratoma challenge. *Int J Mol Sci* 2024;25(4):2156. DOI: 10.3390/ijms25042156

Вклад авторов

К.С. Немцева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, статистический анализ данных, обзор литературы, написание статьи;

В.Б. Матвеев, С.В. Винокурова, М.И. Бейшембаев: разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ данных, редактирование текста статьи;

Н.В. Елкина, М.Д. Федорова, Д.С. Елкин, О.А. Халмурзаев, Г.А. Аракелян: лабораторно-диагностический этап работы, анализ данных.

Authors' contributions

K.S. Nemtseva: concept and design development, data collection, statistical data analysis, literature review, article writing;

V.B. Matveev, S.V. Vinokurova, M.I. Beyshembaev: concept and design development, statistical data analysis, article editing;

N.V. Elkina, M.D. Fedorova, D.S. Elkin, O.A. Khalmurzaev, G.A. Arakelyan: laboratory and diagnostic stage, data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Немцева / K.S. Nemtseva: <https://orcid.org/0000-0002-1002-161X>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
Н.В. Елкина / N.V. Elkina: <https://orcid.org/0000-0002-0503-6016>
М.Д. Федорова / M.D. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-8813-7516>
Д.С. Елкин / D.S. Elkin: <https://orcid.org/0000-0002-4793-6063>
О.А. Халмурзаев / O.A. Khalmurzaev: <https://orcid.org/0000-0001-7500-1815>
М.И. Бейшембаев / M.I. Beyshembaev: <https://orcid.org/0000-0002-3396-4047>
Г.А. Аракелян / G.A. Arakelyan: <https://orcid.org/0000-0003-3528-1466>
С.В. Винокурова / S.V. Vinokurova: <https://orcid.org/0000-0003-1615-3928>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол № 11 от 28.11.2024.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 11 dated 28.11.2024.

All patients gave written informed consent to participate in the study.