

12. Pederzoli F., Ferrarese R., Amato V., Locatelli I., Alchera E., Luciano R., Nebuloni M., Briganti A., Gallina A., Colombo R., et al. Sex-specific Alterations in the Urinary and Tissue Microbiome in Therapy-naive Urothelial Bladder Cancer Patients. *Eur. Urol. Oncol.* 2020;3:784–788 (in Engl)
13. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knoblach S., Suh M., Huang S., Ljungberg I., Sprague B.M., Lucas S.K., et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J. Transl. Med.* 2012;10:174. (in Engl)
14. Modena B.D., Milam R., Harrison F., Cheeseman J.A., Abecassis M.M., Friedewald J.J., Kirk A.D., Salomon D.R. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants with Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies. *Am. J. Transplant.* 2017;17:712–723. (in Engl)
15. Gottschick C., Deng Z.L., Vital M., Masur C., Abels C., Pieper D.H., Wagner-Döbler I. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome.* 2017;5:99. (in Engl) doi: 10.1186/s40168-017-0305-3.
16. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol.* 2016;45: DOI: 10.1093/ije/dyw044; 867 (in Engl)
17. Wenchao Ma, Wentao Zhang, Liliang Shen, Ji Liu, Fuhang Yang, Niraj Maskey, Hong Wang, Junfeng Zhang1, Yang Yan, Xudong Yao. Can Smoking Cause Differences in Urine Microbiome in Male Patients With Bladder Cancer? A Retrospective Study. 2021 DOI: 10.3389/fonc.2021.677605 – 1-3 (in Engl)
18. Huang X, Pan T, Yan L, Jin T, Zhang R, Chen B, Feng J, Duan T, Xiang Y, Zhang M, Chen X, Yang Z, Zhang W, Ding X, Xie T, Sui X. The inflammatory microenvironment and the urinary microbiome in the initiation and progression of bladder cancer. *Genes Dis.* 2020 Oct 13;8(6):781-797. (in Engl) doi: 10.1016/j.gendis.2020.10.002. P. 783
19. Nadler N., Kvich L., Bjarnsholt T., Jensen J.B., Gögenur I., Azawi N. The discovery of bacterial biofilm in patients with muscle invasive bladder cancer. *APMIS.* 2021;129:265–270. doi: 10.1111/apm.13097. P. 3-4 (in Engl)
20. El-Mosalamy H., Salman T.M., Ashmawey A.M., Osama N. Role of chronic E. coli infection in the process of bladder cancer- an experimental study. *Infect. Agents Cancer.* 2012;7:19. (in Engl) doi: 10.1186/1750-9378-7-19.
21. Guo Y., Wang J., Zhou K., Lv J., Wang L., Gao S., Keller E.T., Zhang Z.S., Wang Q., Yao Z. Cytotoxic necrotizing factor 1 promotes bladder cancer angiogenesis through activating RhoC. *FASEB J.* 2020;34: P 7927–7940. (in Engl)
22. Hussein A.A., Elsayed A.S., Durrani M., Jing Z., Iqbal U., Gomez E.C., Singh P.K., Liu S., Smith G., Tang L., et al. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 2021;39:370.e9–370.e19. (in Engl) doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011.
23. Bi H., Tian Y., Song C., Li J., Liu T., Chen Z., Chen C., Huang Y., Zhang Y. Urinary microbiota—A potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer. *J. Med. Microbiol.* 2019;68:1471–1478. (in Engl) doi: 10.1099/jmm.0.001058
24. Zeng J., Zhang G., Chen C., Li K., Wen Y., Zhao J., Wu P. Alterations in Urobiome in Patients With Bladder Cancer and Implications for Clinical Outcome: A Single-Institution Study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:555508. (in Engl) doi: 10.3389/fcimb.2020.555508.
25. Qiu Y., Gao Y., Chen C., Xie M., Huang P., Sun Q., Zhou Z., Li B., Zhao J., Wu P. Deciphering the influence of urinary microbiota on FoxP3+ regulatory T cell infiltration and prognosis in Chinese patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Hum. Cell.* 2022;35:511–521. (in Engl) doi: 10.1007/s13577-021-00659-0.
26. Wu P., Zhang G., Zhao J., Chen J., Chen Y., Huang W., Zhong J., Zeng J. Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018;8:167. (in Engl) doi: 10.3389/fcimb.2018.00167.
27. Sweis R.F., Golan S., Barashi N., Hill E., Andolfi C., Werntz R.P., Bloodworth J., Steinberg G.D. Association of the commensal urinary microbiome with response to Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019;37:423. (in Engl) doi: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.423
28. Hurwitz M., Adeniran A., Yao X., Hafez N., Schalper K., Rimm D., Petrylak D. The effect of BCG intravesical therapy and recurrence on PDL1 expression in non-invasive bladder cancers. *J Clin Oncol.* 2015;33:e15504. (in Engl)
29. Chen C., Huang Z., Huang P., Li K., Zeng J., Wen Y., Li B., Zhao J., Wu P. Urogenital Microbiota: Potentially Important Determinant of PD-L1 Expression in Male Patients with Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *BMC Microbiol.* 2022;22:7. doi: 10.1186/s12866-021-02407-8. (in Engl)

УДК 575

© Коллектив авторов, 2024

Ю.В. Шарифьянова, К.И. Еникеева, Г.А. Рафикова, А.А. Ванзин, Л.И. Калимуллина  
**МИКРОРНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ**  
**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*  
*Минздрава России, г. Уфа*

Рак мочевого пузыря представляет собой распространенное, агрессивное и до сих пор труднопрогнозируемое заболевание. Установление точных неинвазивных диагностических маркеров в анализах мочи и крови при раке мочевого пузыря значительно облегчила бы выявление и ведение заболевания с высокой частотой рецидивов и прогрессирования. В качестве нового диагностического инструмента можно рассматривать микроРНК, обширная потенциальная роль которых, была идентифицирована во многих аспектах канцерогенеза.

Целью данной статьи являлся обзор результатов научных исследований для оценки диагностической ценности микроРНК как неинвазивных биомаркеров рака мочевого пузыря.

**Заключение.** Диагностический потенциал микроРНК в моче и в сыворотке крови обуславливает их перспективность как альтернативных биомаркеров.

**Ключевые слова:** микроРНК, диагностические биомаркеры, рак мочевого пузыря.

Yu.V. Sharifyanova, K.I. Enikeeva, G.A. Rafikova, A.A. Vanzin, L.I. Kalimullina  
**MICRONAS AS POTENTIAL NON-INVASIVE**  
**DIAGNOSTIC BIOMARKERS OF BLADDER CANCER**

Bladder cancer is a common, aggressive and still difficult to predict disease. The development of accurate, noninvasive urine and blood tests for bladder cancer would greatly facilitate the detection and management of a disease with a high rate of recurrence and progression. MicroRNAs, whose extensive potential roles have been identified in many aspects of carcinogenesis, can be con-

sidered as a new diagnostic tool. The wide distribution of many microRNAs in urine and blood makes it possible to use them as promising non-invasive diagnostic tumor markers.

*The purpose* of this article was to review the results of scientific studies to evaluate the diagnostic value of microRNAs as non-invasive biomarkers of bladder cancer.

*Conclusion.* The diagnostic potential of urinary and serum miRNA expression values represents a promising alternative biomarker.

**Key words:** microRNA, diagnostic biomarkers, bladder cancer.

Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных видов рака во всем мире, поражающих мочеполовую систему у взрослых [1]. По распространенности РМП занимает 10 место в мире и встречается примерно в четыре раза чаще у мужчин, чем у женщин. В 2020 году в мире было зарегистрировано 573 278 новых диагностированных случаев РМП, что привело к 212 536 смертям от РМП [2]. Курение табака остается основным фактором риска, на долю которого приходится примерно 50% случаев. Далее следуют воздействия профессиональных канцерогенов и канцерогенов окружающей среды [3].

В РФ на долю РМП приходится 2,7% от всех злокачественных новообразований. В 2021 году количество впервые выявленных случаев РМП составило 15 609 [4].

Рак мочевого пузыря имеет различные молекулярные подтипы с множеством патогенетических путей в зависимости от того, является ли заболевание немышечно-инвазивным NMIBC (Non-muscle Invasive Bladder Cancer) или мышечно-инвазивным MIBC (muscle Invasive Bladder Cancer). Около 70-80% случаев РМП диагностируется как NMIBC и 20-30% как MIBC. Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря ассоциируется с более высоким уровнем смертности, что обусловлено частым рецидивированием и склонностью опухоли к метастазированию [1]. Поскольку у 10-30% пациентов NMIBC прогрессирует до инвазивного заболевания, ранняя диагностика и раннее выявление рецидива очень важны [3,4]. Раннее выявление означает лучший прогноз заболевания. Таким образом, для улучшения результатов лечения пациентов необходимы эффективные и мало-затратные методы диагностики.

В настоящее время выявление РМП требует от пациентов прохождения неприятной и дорогостоящей цистоскопии и биопсии, которые часто сопровождаются рядом побочных эффектов, таких как резь, боль, развитие инфекционных заболеваний. На данный момент также не решена проблема достоверности результатов проведенной цистоскопии. Цитологическое исследование осадка мочи является стандартным неинвазивным методом диагностики и мониторинга при раке мочевого пузыря. Этот метод имеет высокую специфичность (94%), в то время как высокая чув-

ствительность (84%) прослеживается только при высокой злокачественности опухоли [5,6].

Таким образом, необходима разработка новых диагностических методов для первоначального выявления и наблюдения как при MIBCs, так и при NMIBCs. По этим причинам было разработано множество неинвазивных тестов для диагностики рака мочевого пузыря. В настоящее время одобрено несколько молекулярных тестов для диагностики РМП на образцах мочи (набор для тестирования NMP22, тесты Nbl22 BladderCheck Test, ВТА (Bladder tumor antigen) и UroVysion, ImmunoCyt/uCyt+). Однако чувствительность, специфичность и диагностическая точность этих анализов все еще недостаточны, и для их улучшения в клинике необходимо внедрять новые молекулярные маркеры [4,7]. В настоящее время ведется поиск альтернативных биомаркеров, которые могли бы преодолеть эти недостатки.

Целью данной статьи являлся обзор результатов научных исследований для оценки диагностической ценности микроРНК как неинвазивных биомаркеров РМП.

**Диагностические тест-системы и малоинвазивные биомаркеры.** В данный момент на международном биохимическом рынке представлены несколько диагностических систем, применяемых при РМП. К примеру, разработан метод определения в моче специфического антигена ВТА с чувствительностью 50-60% и специфичностью 72% [8]. У метода определения белка ядерного матрикса NMP22 общая чувствительность и специфичность составляют 81,3% и 92% соответственно [9]. Чувствительность данных тест-систем выше, чем у цитологических тестов при опухолях низкой степени злокачественности, но уровень специфичности низок, что не позволяет отказаться от цистоскопии. Также при опухолях 3-й степени чувствительность этих анализов примерно на 25% ниже, чем у рутинной цитологии [10].

В попытке преодолеть эти проблемы Y. Fradet и C. Lockhard разработали тест «ImmunoCyt», используя новый подход в сочетании цитологии и иммунофлуоресцентного анализа. Данный тест обнаруживает клеточные маркеры, специфичные для рака мочевого пузыря, в отслоившихся клетках переходного эпителия с помощью 3-х флуоресцентных мо-

ноклональных антител. Показатели общей чувствительности и специфичность теста ImmunoCyt составляют 62–85% и 74–93% соответственно [11,12].

В ряде исследований был показан высокий уровень корреляции продуктов деградации фибриногена мочи (FDP) и РМП. Общая чувствительность составляет 52%, а специфичность – 91%. Однако тест не имел массового применения [13,14].

Относительно широкое распространение получила методика детекции хромосомных перестроек с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Наиболее известным тестом этой группы является UroVysion, который состоит из флуоресцентно-меченных ДНК-зондов, прикрепленных к прицентромерным областям хромосом 3,7,17 и к полосе 9p21 гена-супрессора опухоли P16, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в 2001 и 2005 годах соответственно для анализа мочи [15]. Значение общей чувствительности и специфичности варьирует от 68 до 100% и от 65 до 96% соответственно [16].

Подводя небольшой итог, можно сказать, что чувствительность и специфичность неинвазивных диагностических тестовых систем все еще неоптимальны. Необходимо разрабатывать новые типы анализов. Маркеры на основе ДНК и РНК в жидкостях организма, таких как кровь и моча, являются многообещающими потенциальными маркерами в диагностике, прогнозировании и мониторинге урологических злокачественных новообразований.

**МикроРНК как диагностический маркер онкологических заболеваний.** МикроРНК (миРНК) представляют собой серию коротких (обычно длиной около 22 нуклеотидов) небелковых кодирующих РНК-регуляторов, участвующих в многочисленных биологических процессах. Посттранскрипционная регуляция генной экспрессии происходит путем связывания миРНК с целевыми мРНК, вызывая этим деградацию или транскрипционное подавление последних [17].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что дисрегуляция миРНК играет важную роль во многих заболеваниях человека, включая рак. Приблизительно 50% человеческих миРНК, кодирующихся в геномных регионах, часто изменяются при раке [18,19].

МиРНК существуют свободно или внутри внеклеточных пузырьков, выделяемых в основном опухолевыми клетками в жидкости организма [20]. МиРНК могут широко присутствовать в плазме, сыворотке и моче,

поскольку они защищены от деградации РНКаз некоторыми мембраносекретируемыми везикулами и/или вместе с РНК-связывающими белками [21].

В последнее время миРНК стали рассматриваться как высоко тканеспецифичные биомаркеры с потенциальной возможностью клинического применения, причем не только в качестве диагностических маркеров, но и в качестве прогностических предикторов для многих видов рака [22].

Диагностическая точность миРНК была широко оценена, и появляющиеся данные показали многообещающие результаты, но возможное применение и валидность миРНК в диагностике РМП остаются спорными. Исследования по использованию миРНК в качестве диагностического инструмента РМП показали широкий диапазон значений чувствительности и специфичности. Такие вариации могут быть результатом различий в типах, профилированных миРНК в тестируемых образцах. Кроме того, диагностическая точность профилирования миРНК между одиночными и множественными миРНК показала значительные различия [23].

Таким образом, изучение вопроса значимости миРНК в диагностике остается актуальным по сей день.

**Биомаркеры на основе миРНК, обнаруженные в моче.** Надосадочная жидкость в моче является удобным источником биомаркеров рака мочевого пузыря. Во-первых, моча содержит меньшее количество белков, чем кровь, что уменьшает влияние белков при выделении РНК. Во-вторых, поскольку моча, скорее всего, контактирует со злокачественным новообразованием в урологической системе до выделения, содержание в ней миРНК часто отражает состояние заболевания, представленное в опухолевой ткани [24].

Однако миРНК в супернатанте мочи является внеклеточной и происходит в основном из микровезикул, экструдированных с поверхности клеток, а также из системной циркуляции через гломерулярную фильтрацию [25-27].

К примеру, в одном из исследований было показано, что внеклеточная miR-214 в моче является перспективным биомаркером для стратификации опухоли, ранней диагностики и прогностической оценки рака мочевого пузыря. Выявлено, что уровень экспрессии бесклеточного miR-214 был ниже в образцах мочи 192 пациентов с раком мочевого пузыря, чем в 169 образцах контрольной группы. Таким образом, недостаточно экспрессирован-

ный внеклеточный miR-214 в моче может быть достоверно связан с более высокой стадией опухоли [28].

Была проанализирована диагностическая ценность девяти миРНК, ассоциированных с раком мочевого пузыря (miR-21, -96, -125b, -126, -145, -183, -205, -210, -221). Уровень экспрессии оценили методом количественной ПЦР в осадке мочи 104 пациентов с первичным РМП и 46 лиц контрольной группы. Наилучшая комбинация четырех малых РНК, включающая miR-125b, -145, -183 и -221, дала чувствительность 73,1%, специфичность 95,7%. В сочетании с цитологическим исследованием мочи чувствительность удалось увеличить почти на 8%. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о диагностическом потенциале miR-125b, -145, -183 и -221 для неинвазивного выявления РМП в моче [29].

Также в одной из работ авторы сравнили корреляцию 4 миРНК (106b-3p, 130b-3, 145-3p и 199a-5p) с РМП в сыворотке крови и в моче. miR-145-3p была достоверно недостаточно экспрессирована в моче ( $p=0,0111$ ) по сравнению с контрольной группой. Сверхэкспрессия наблюдалась для miR-199a-5p, тестированной в моче ( $p=0,0262$ ), и для miR-106b-3p как в моче, так и в сыворотке ( $p=0,0262$  и  $p=0,0149$  соответственно). Таким образом, использование miR-106b-3p, 199a-5p и 145-3p для диагностики РМП имеет диагностический потенциал [30].

Основной пул исследований был проведен благодаря качественной и количественной оценок миРНК в моче с использованием полимеразных цепных реакций (ПЦР). Однако применение секвенирования следующего поколения миРНК позволило углубить представление об изменении уровня экспрессии ассоциированных с онкологией миРНК, расширить и сопоставить свои результаты с базами данных. Например, база данных Атлас генома рака (TCGA) генерирует и анализирует данные NGS по всему геному при различных типах рака. Профили миРНК из мочи были получены у 10 пациентов с раком мочевого пузыря и 10 здоровых лиц контрольной группы с помощью секвенирования следующего поколения. Были идентифицированы 50 миРНК мочи, которые дифференциально экспрессировались при раке мочевого пузыря по сравнению с контрольной группой. Дополнительный анализ общедоступной базы данных показал, что уровень let-7b-5p, miR-149-5p, miR-146a-5p, miR-193a-5p и miR-423-5p был значительно повышен при раке мочевого пузыря по сравнению с соответствующими со-

седними нормальными тканями. Кроме того, высокая экспрессия miR-149-5p и miR-193a-5p коррелировала с низкой общей выживаемостью пациентов с раком мочевого пузыря [31].

Кроме того, L. Du и группа исследователей провели полногеномный анализ миРНК методом глубокого секвенирования с последующим двумя фазами количественного ПЦР-анализа в реальном времени. Был проанализирован профиль малых РНК в супернатанте мочи у 276 пациентов с РМП и 276 контрольной группы, из которых выявили группу дифференциально экспрессируемых миРНК, включившую miR-7-5p, miR-22-3p, miR-29a-3p, miR-126-5p, miR-200a-3p, miR-375 и miR-423-5p. Исследование уровня экспрессии этих миРНК в моче позволило точно диагностировать рак мочевого пузыря со значениями AUC 0,923 - 0,916 [32].

Таким образом, наибольшую диагностическую ценность имеет применение комбинированной панели миРНК или комбинирование различных методов в сочетании с анализом экспрессии онкозначимых миРНК.

**Биомаркеры на основе миРНК, обнаруженных в крови.** Циркулирующие миРНК, которые стабильно присутствуют в периферической крови, привлекают все большее внимание в связи с их потенциальным использованием в качестве маркеров в диагностике, прогнозировании и непрерывном мониторинге раковых заболеваний [33].

В исследовании W. Yibing было показано, что сверхэкспрессия miR-373 может способствовать пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток мочевого пузыря путем усиления регуляции EGFR. Высокий уровень экспрессии miR-373 в сыворотке крови был выявлен у пациентов с раком мочевого пузыря ( $n=55$ ) по сравнению со здоровыми контрольными группами ( $n=45$ ), что может послужить хорошим диагностическим инструментом в будущем [34].

Другим миРНК для диагностики РМП может послужить miR-101. Сывороточный уровень miR-101 у 122 больных раком мочевого пузыря был снижен по сравнению с 110 здоровыми добровольцами, что показало AUC 0,884, чувствительность – 82,0% и специфичность – 80,9% [35].

В качестве потенциального диагностического маркера рака мочевого пузыря может быть использован miR-19a, который был повышен в плазме у 50 пациентов с раком мочевого пузыря по сравнению с 50 образцами контроля. Также в исследовании была доказана роль miR-19a как онкогенной миРНК при

раке мочевого пузыря, значительно усиливающей регуляцию канцерогенеза рака мочевого пузыря [36].

Наибольшую ценность имеют диагностические панели, включающие профиль комбинации онкоассоциированных миРНК, так как это увеличивает стабильность и информативность данного метода. Был определен профиль пяти миРНК miR-451a, miR-381-3p, miR-223-3p, miR-142-5p и miR-27b-3p, которые отличались дифференциальной экспрессией в образцах сыворотки крови у 112 пациентов с РМП и у 112 здоровых лиц контрольной группы. По результатам полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) была сконструирована диагностическая панель из miR-27b-3p, miR-381-3p и miR-451a с чувствительностью и специфичностью этой сигнатуры 86,90% и 77,38% соответственно [37].

В одном из исследований была составлена диагностическая панель из дифференциально-экспрессируемых миРНК, которые были проанализированы в образцах сыворотки крови у 112 пациентов с РМП и у 112 здоровых лиц контрольной группы. Для создания панели было отобрано три миРНК miR-125b-5p, miR-182-5p и miR-200c-3p, чувствительность и специфичность комбинации которых составила 91,67% и 92,5% соответственно [38].

Скрининг миРНК на основе сыворотки крови является удобным и широко применяемым неинвазивным методом диагностики. Экспрессия пяти миРНК (miR-106a-5p, miR-145-5p, miR-132-3p, miR-7-5p и miR-148b-3p) в сыворотке крови были изменены у 137 пациентов с РМП по сравнению с группой контроля из 127 человек. Были отобраны три миРНК по способности диагностировать РМП: miR-132-3p (чувствительность =68,29%, специфичность =81,71%), miR-7-5p (чувствительность =59,76%, специфичность =84,15%)

и miR-148b-3p (чувствительность 81,71%, специфичность 71,95%). Комбинированное применение этих миРНК-кандидатов с параллельным тестированием – могло бы улучшить диагностическую ценность (чувствительность = 90,24%, специфичность =81,71%). BNC2, GAS7 и NTRK2, рассматриваемые как гены-мишени панели из трех миРНК, могут играть важную роль в процессе развития РМП [39].

Из вышеуказанного следует, что информативность анализа спектра миРНК в сыворотке крови имеет ценность в качестве нового диагностического биомаркера РМП. Использование комбинации маркеров увеличивает диагностическую ценность по сравнению с использованием каждого маркера по отдельности.

### Заключение

В одной из обзорных работ был приведен анализ большой группы миРНК, задействованных во многих аспектах канцерогенеза, влияющих на агрессивность опухоли [40]. На примере рака простаты показано, что агрессивность опухоли отдельно изученных регионов России имеет высокое значение, что обуславливает существенную важность поиска биомаркеров, определяющих наиболее агрессивные формы заболевания [41]. Это имеет первостепенное значение для развития новых способов ранней диагностики заболевания, так как диагностический потенциал уровня экспрессии миРНК в моче и в сыворотке крови представляет собой перспективный вид альтернативных биомаркеров. Проведено немало исследований, доказывающих точность, стабильность и доступность миРНК в качестве биомаркеров. Вместе с тем на данный момент не установлена их клиническая значимость. Тем не менее наука и медицина не стоят на месте, что предполагает внедрение новых тестов в широкую клиническую практику в ближайшие несколько лет.

### Сведения об авторах статьи:

**Шарифьянова Юлия Вакилевна** – м.н.с. лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: wene28@mail.ru.  
**Еникеева Кадрия Ильдаровна** – зав. лабораторией иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: kienikeeva@bashgmu.ru.  
**Рафикова Гузель Альбертовна** – м.н.с. лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: garafikova@bashgmu.ru.  
**Ванзин Александр Александрович** – ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alex.vanzin47@icloud.com.  
**Калимуллина Лилия Ильгизовна** – м.н.с. лаборатории иммунологии Института урологии и клинической онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: lilja.kalim@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Key Statistics for Bladder Cancer [электронный ресурс]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/key-statistics.html> (дата обращения 13 марта 2024).
2. Siegel, R. Cancer statistics, 2018. / R. Siegel, K. Miller, A. Jemal // A Cancer J Clinicians. – 2018. – Vol. 68, №1. – P. 7-30.
3. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer / N. Lobo [et al.] // European Urology Oncology. – 2022. – Vol. 5, № 6. – P. 628-639.
4. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016 / M. Babjuk [et al.] // European Urology. – 2017. – Vol. 71, №3. – P. 447-461.

5. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer / F. Yafi [et al.] // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 66.e25-66.
6. The Use of Biomarkers for Bladder Cancer Diagnosis and Surveillance. MRMC / B. Grubmüller [et al.] // – 2016. – Vol. 16, №18. – P. 1444-1449.
7. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. / S. Chang [et al.] // *Journal of Urology*. – 2016. – Vol 196, № 4. – P.1021-1029.
8. Significance of the BTA Test in Bladder Cancer: A Multicenter Trial / N. Miyanaga [et al.] // *Int J of Urology*. –1997. – Vol. 4, №6. – P. 557-560.
9. Usefulness of NMP22 as an adjunct to a typical urine cytology and low-grade urothelial carcinoma / V. Arora [et al.] // *Diagnostic Cytopathology*. –2010. – Vol. 38, №11. – P. 788-790.
10. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? / H.Wiener [et al.] // *Journal of Urology*. – 1998. – Vol. 159, №6. – P. 1876-1880.
11. Fradet Y. Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt trade mark / Y. Fradet, C. Lockhard // *Can J Urol*. –1997. – Vol. 4, № 3. – P. 400-405.
12. uCyt+/ImmunoCytTM in the detection of recurrent urothelial carcinoma: An update on 1991 analyses / Mian C. [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 108, № 1. – P. 60-65.
13. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer / S. Ramakumar [et al.] // *J Urol*. – 1999. – Vol.161, № 2. – P. 388-394.
14. Significance of Urinary Fibrin/Fibrinogen Degradation Products in Renal Diseases Measured by a Highly Sensitive ELISA / T. Shibata [et al.] // *Nephron*. – 1995. – Vol. 69, № 1. – P. 54-58.
15. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. / K. Halling [et al.] // *Journal of Urology*. – 2000. – Vol. 164, № 5. – P. 1768-1775.
16. Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? / C. Seideman [et al.] // *World J Urol*. –2015. – Vol. 33, № 9 – P. 1309-1313.
17. Ebert M. Roles for MicroRNAs in Conferring Robustness to Biological Processes. / M. Ebert, P. Sharp // *Cell*. – 2012.–Vol.149, № 3– P.515
18. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers./ G. Calin [et al.]// *Proc Natl Acad Sci USA*. –2004 – Vol.101, № 9. – P.2999-3004.
19. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. /B. Zhang [et al.] // *Developmental Biology*. – 2007. – Vol. 302, №9. – P.11-12.
20. R.Etzioni Studies of prostate-cancer mortality: caution advised / R. Etzioni, E. Feuer // *The Lancet Oncology*. – 2008. – Vol. 9, №5 – P. 407-409.
21. MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer / M.Rodriguez-dorantes [et al.] // *OTT*. – 2014. – P.1327.
22. Cell-free microRNAs in urine as diagnostic and prognostic biomarkers of bladder cancer /S. Yun [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2012. –Vol. 41, №5 – P.1871-1878.
23. Urine microRNAs as biomarkers for bladder cancer: a diagnostic meta-analysis / Q.Lu [et al.] // *OTT*. – 2015. – P. 2089.
24. Extracellular MicroRNAs in Urologic Malignancies: Chances and Challenges / X. Huang [et al.] // *IJMS*. – 2013. – Vol.14, № 7 – P.14785-14799.
25. Serum and Urinary Cell-free MiR-146a and MiR-155 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. / G. Wang [et al.]// *J Rheumatol*. – 2010. – Vol. 37, №12 – P.2516-2522.
26. Expression of microRNAs in the Urine of Patients With Bladder Cancer /G. Wang [et al.] // *Clinical Genitourinary Cancer*.– 2012.– Vol.10, №2– P.106-113.
27. A translational study of urine miRNAs in acute myocardial infarction / Y. Cheng [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2012 – Vol. 53, № 5 – P. 668-676.
28. Downregulation of urinary cell-free microRNA-214 as a diagnostic and prognostic biomarker in bladder cancer. / J. Wang [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 111, №8 – P. 992-999.
29. Urinary MicroRNAs as Potential Markers for Non-Invasive Diagnosis of Bladder Cancer. / K. Erdmann [et al.] // *IJMS*. – 2020. – Vol. 21, №11 – P. 3814.
30. Expression profile of microRNAs (106b-3p, 130b-3, 145-3p, 199a-5p) in urine and serum samples from patients with the diagnosis of bladder cancer. / P.Kutwin [et al.] // *Pol Merkur Lekarski*. – 2021. – Vol.49, №290 – P. 103-107.
31. J. Lin Circulating miRNAs Act as Diagnostic Biomarkers for Bladder Cancer in Urine. / J. Lin, K. Tsai. // *IJMS*. – 2021. – Vol.22, № 8 – P. 4278.
32. Cell-free microRNA expression signatures in urine serve as novel noninvasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer. /L.Du [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol.8, № 25 – P. 40832-40842.
33. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. / P. Mitchell [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol.105, №30 – P.10513 - 10519.
34. miRNA-373 promotes urinary bladder cancer cell proliferation, migration and invasion through upregulating epidermal growth factor receptor. / Y. Wang [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2019. – Vol. 17, N 2. – P. 1190-1195
35. MiR-101 acts as a novel biomarker in the diagnosis of bladder carcinoma. / X. Chen [et al.] // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98, №26 – P. e16051.
36. miR-19a acts as an oncogenic microRNA and is up-regulated in bladder cancer. / Y. Feng [et al.]// *J Exp Clin Cancer Res*. – 2014. – Vol.33, №1 – P. 67.
37. A serum miRNAs signature for early diagnosis of bladder cancer. / Z. Yu [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2023. – Vol. 55, №1 – P. 736-745.
38. Diagnostic panel of serum miR-125b-5p, miR-182-5p, and miR-200c-3p as non-invasive biomarkers for urothelial bladder cancer. / Z. Wen [et al.] // *Clin Transl Oncol*. – 2022. – Vol. 24, №5 – P. 909-918.
39. Identification of a three-miRNA panel in serum for bladder cancer diagnosis by a diagnostic test. / Li R. [et al.] // *Transl Cancer Res* TCR. – 2022. – Vol.11, № 5 – P. 1005-1016.
40. Gujrati H., Ha S., Wang B.-D. Deregulated microRNAs Involved in Prostate Cancer Aggressiveness and Treatment Resistance Mechanisms//*Cancers*, 2023, 15(12):3140.
41. Медицина: база данных / ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2024. Данные в формате excel. URL : <https://new.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=948fe7e2976a394709b0aacda5095b8e> (дата обращения: 22.07.2024). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей

## REFERENCES

1. Key Statistics for Bladder Cancer. [electronic resource] <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/key-statistics.html> (Accessed March 13, 2024). (in Engl)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA A Cancer J Clinicians*. 2018;68(1):7-30. (in Engl)
3. Lobo N, Afferi L, Moschini M, [et al.] Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *European Urology Oncology*. 2022;5(6):628-639. (in Engl)
4. Babjuk M, Böhle A, Burger M, [et al.] EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *European Urology*. 2017;71(3):447-461. (in Engl)
5. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2015;33(2):66.e25-66. (in Engl)

6. Grubmüller B, Roupert M, Briganti A, F. Shariat S. The Use of Biomarkers for Bladder Cancer Diagnosis and Surveillance. *MRMC*. 2016;16(18):1444-1449. (in Engl)
7. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, [et al.] Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *Journal of Urology*. 2016;196(4):1021-1029. (in Engl)
8. Miyanaga N, Akaza H, Kameyama S, [et al.] Significance of the BTA Test in Bladder Cancer: A Multicenter Trial. *Int J of Urology*. 1997;4(6):557-560. (in Engl)
9. Arora VK, Sarungbam J, Bhatia A, Singh N, Agrawal V, Aggarwal S. Usefulness of NMP22 as an adjunct to a typical urine cytology and low-grade urothelial carcinoma. *Diagnostic Cytopathology*. 2010;38(11):788-790. (in Engl)
10. Wiener HG, Mian Ch, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *Journal of Urology*. 1998;159(6):1876-1880. (in Engl)
11. Fradet Y, Lockhard C. Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt trade mark. *Can J Urol*. 1997;4(3):400-405. (in Engl)
12. Mian C, Maier K, Comploj E, [et al.] uCyt+/ImmunoCytTM in the detection of recurrent urothelial carcinoma: An update on 1991 analyses. *Cancer*. 2006;108(1):60-65. (in Engl)
13. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, [et al.] Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol*. 1999;161(2):388-394. (in Engl)
14. Shibata T, Magari Y, Perparim K, [et al.] Significance of Urinary Fibrin/Fibrinogen Degradation Products in Renal Diseases Measured by a Highly Sensitive ELISA. *Nephron*. 1995;69(1):54-58. (in Engl)
15. Halling KC, King W, Sokolova IA, [et al.] A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *Journal of Urology*. 2000;164(5):1768-1775. (in Engl)
16. Seideman C, Canter D, Kim P, [et al.] Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? *World J Urol*. 2015;33(9):1309-1313. (in Engl)
17. Ebert MS, Sharp PA. Roles for MicroRNAs in Conferring Robustness to Biological Processes. *Cell*. 2012;149(3):515-524. (in Engl)
18. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, [et al.] Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(9):2999-3004. (in Engl)
19. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Developmental Biology*. 2007;302(1):1-12. (in Engl)
20. Etzioni R, Feuer E. Studies of prostate-cancer mortality: caution advised. *The Lancet Oncology*. 2008;9(5):407-409. (in Engl)
21. Rodriguez-dorantes M, Romero-Cordoba S, Peralta-Zaragoza O, [et al.] MicroRNAs transported by exosomes in body fluids as mediators of intercellular communication in cancer. *OTT*. Published online July 2014:1327. (in Engl)
22. Yun SJ, Jeong P, Kim WT, [et al.] Cell-free microRNAs in urine as diagnostic and prognostic biomarkers of bladder cancer. *International Journal of Oncology*. 2012;41(5):1871-1878. (in Engl)
23. Lu Q, Cheng Y, Deng X, [et al.] Urine microRNAs as biomarkers for bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. *OTT*. Published online August 2015:2089. (in Engl)
24. Huang X, Liang M, Dittmar R, Wang L. Extracellular MicroRNAs in Urologic Malignancies: Chances and Challenges. *IJMS*. 2013;14(7):14785-14799. (in Engl)
25. Wang G, Tam LS, Li EKM, [et al.] Serum and Urinary Cell-free MiR-146a and MiR-155 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(12):2516-2522. (in Engl)
26. Wang G, Chan ESY, Kwan BCH, [et al.] Expression of microRNAs in the Urine of Patients With Bladder Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2012;10(2):106-113. (in Engl)
27. Cheng Y, Wang X, Yang J, [et al.] A translational study of urine miRNAs in acute myocardial infarction. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2012;53(5):668-676. (in Engl)
28. Wang J, Zhang X, Wang L, [et al.] Downregulation of urinary cell-free microRNA-214 as a diagnostic and prognostic biomarker in bladder cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2015;111(8):992-999. (in Engl)
29. Erdmann K, Salomo K, Klimova A, [et al.] Urinary MicroRNAs as Potential Markers for Non-Invasive Diagnosis of Bladder Cancer. *IJMS*. 2020;21(11):3814. (in Engl)
30. Kutwin P, Borkowska EM, Bogucka P, Jabłonowski Z. Expression profile of microRNAs (106b-3p, 130b-3, 145-3p, 199a-5p) in urine and serum samples from patients with the diagnosis of bladder cancer. *Pol Merkuri Lekarski*. 2021;49(290):103-107. (in Engl)
31. Lin JT, Tsai KW. Circulating miRNAs Act as Diagnostic Biomarkers for Bladder Cancer in Urine. *IJMS*. 2021;22(8):4278. (in Engl)
32. Du L, Jiang X, Duan W, [et al.] Cell-free microRNA expression signatures in urine serve as novel noninvasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer. *Oncotarget*. 2017;8(25):40832-40842. (in Engl)
33. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, [et al.] Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10513-10518. (in Engl)
34. Wang Y, Xu Z, Wang X. miRNA-373 promotes urinary bladder cancer cell proliferation, migration and invasion through upregulating epidermal growth factor receptor. *Exp Ther Med*. 2019 Feb;17(2):1190-1195. (in Engl) doi: 10.3892/etm.2018.7061.
35. Chen X. MiR-101 acts as a novel bio-marker in the diagnosis of bladder carcinoma. *Medicine*. 2019;98(26):e16051. (in Engl)
36. Feng Y, Liu J, Kang Y, [et al.] miR-19a acts as an oncogenic microRNA and is up-regulated in bladder cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33(1):67. (in Engl)
37. Yu Z, Lu C, Lai Y. A serum miRNAs signature for early diagnosis of bladder cancer. *Annals of Medicine*. 2023;55(1):736-745. (in Engl)
38. Wen Z, Huang G, Lai Y, [et al.] Diagnostic panel of serum miR-125b-5p, miR-182-5p, and miR-200c-3p as non-invasive biomarkers for urothelial bladder cancer. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(5):909-918. (in Engl)
39. Li R, Xia Y, Chen X, [et al.] Identification of a three-miRNA panel in serum for bladder cancer diagnosis by a diagnostic test. *Transl Cancer Res TCR*. 2022;11(5):1005-1016. (in Engl)
40. Gujraty H., Ha S., Wang B.-D. Deregulated microRNAs Involved in Prostate Cancer Aggressiveness and Treatment Resistance Mechanisms//*Cancers*, 2023, 15(12):3140.
41. Медицина: база данных / ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2024. Данные в формате excel. URL : <https://new.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=948fe7e2976a394709b0aacda5095b8e> (дата обращения: 22.07.2024). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей