DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-76-83

CC BY 4.0

Особенности копийности митохондриальных генов и транскриптов микроРНК в плазме крови больных аденокарциномой эндометрия и миомой

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, Д.С. Кутилин, И.В. Нескубина, В.А. Бандовкина, Л.К. Трепитаки, Е.И. Сурикова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Лидия Константиновна Трепитаки *legolab69@yandex.ru*

Введение. На развитие злокачественных опухолей тела матки влияет множество факторов, включая нарушения в митохондриальном геноме. Аномалии в регуляции митохондриального генома приводят к снижению окислительного фосфорилирования, а также к ингибированию митохондриального пути апоптоза. Для разработки эффективных малоинвазивных методов диагностики аденокарциномы эндометрия и миомы необходим скрининг молекулярных маркеров в плазме крови. Такими маркерами могут быть показатель числа копий генов и уровень транскриптов микроРНК. Данные показатели обладают достаточной стабильностью во внеклеточных средах организма человека, в том числе в плазме крови.

Цель исследования – выявление молекулярных малоинвазивных дифференциальных маркеров для аденокарциномы эндометрия и миомы.

Материалы и методы. Проведены лабораторные исследования показателя копийности генов и уровней транскриптов микроРНК методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в плазме крови 26 больных аденокарциномой эндометрия, 14 больных миомой и 20 условно здоровых женщин.

Результаты. Обнаружены статистически значимые различия (p <0,05) в уровне копийности генов *HV2* и *MT-ND1*, а также в уровнях транскриптов микроРНК hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p у пациенток с аденокарциномой эндометрия и миомой, только аденокарциномой эндометрия и условно здоровых женщин. В плазме крови больных аденокарциномой эндометрия копийность *HV2* и *MT-ND1* была ниже в 1,5 (p <0,005) и 1,4 (p <0,05) раза соответственно по сравнению с больными миомой и в 1,5 раза по сравнению с условно здоровыми женщинами. В плазме крови пациенток с аденокарциномой эндометрия уровень транскриптов микроРНК hsa-miR-122-5p (p <0,005) и hsa-miR-7106-5p (p <0,005) был меньше в 8,9 и 3,9 раза соответственно относительно этого показателя у больных миомой. В плазме крови пациенток с аденокарциномой эндометрия уровень транскриптов микроРНК hsa-miR-143-5p, hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p оказался в 2,1 (p <0,005), 10,8 (p <0,005) и 5,2 (p <0,005) раза ниже соответственно, чем данный параметр у условно здоровых женщин.

Заключение. Полученные данные о дифференциальных различиях в копийности *HV2*, *MT-ND1*, уровнях транскриптов микроРНК hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p в плазме крови пациенток с аденокарциномой эндометрия и миомой имеют значительный потенциал для совершенствования малоинвазивной диагностики этих заболеваний.

Ключевые слова: копийность генов, микроРНК, митохондриальная дисфункция, аденокарцинома эндометрия, миома, малоинвазивная диагностика

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Особенности копийности митохондриальных генов и транскриптов микроРНК в плазме крови больных аденокарциномой эндометрия и миомой. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(1):76–83.
DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-76-83

Features of mitochondrial genes copy numbers and microRNA transcripts in endometrial adenocarcinoma and fibroids patients blood plasma

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, D.S. Kutilin, I.V. Neskubina, V.A. Bandovkina, L.K. Trepitaki, E.I. Surikova

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Lidiya Konstantinovna Trepitaki *legolab69@yandex.ru*

Introduction. The development of malignant tumors of the uterine body is influenced by many factors, including disturbances in the mitochondrial genome. Abnormalities in the regulation of the mitochondrial genome lead to a decrease in oxidative phosphorylation, as well as inhibition of the mitochondrial apoptosis pathway. To develop effective minimally invasive methods for diagnosing endometrial adenocarcinoma and fibroids, screening of molecular markers in blood plasma is necessary. Such markers may be the gene copy number and the levels of microRNA transcripts. These indicators are sufficiently stable in the extracellular environments of the human body, including blood plasma.
Aim. To identify molecular minimally invasive differential markers for endometrial adenocarcinoma and fibroids.
Materials and methods. Laboratory studies of the gene copy number and the levels of microRNA transcripts were carried out using real-time polymerase chain reaction in the blood plasma of 26 patients with endometrial adenocarcinoma, 14 fibroids patients and 20 conditionally healthy women.
Results. Statistically significant differences (p <0.05) were found in the copy number of the *HV2* and *MT-ND1* genes, as well as in the levels of microRNA transcripts hsa-miR-122-5p and hsa-miR-7106-5p in patients with endometrial adenocarcinoma and fibroids, in patients with endometrial adenocarcinoma and conditionally healthy women. In the blood plasma of patients with endometrial adenocarcinoma, the copy number of *HV2* and *MT-ND6* was lower by 1.5 (p <0.005) and 1.4 (p <0.05) times, respectively, compared to the level in patients with fibroids, and 1.5 times lower than the level in conditionally healthy women. In the blood plasma of patients with endometrial adenocarcinoma, the levels of microRNA transcripts hsa-miR-122-5p (p <0.005) and hsa-miR-7106-5p (p <0.005) was lower by 8.9 and 3.9 times, respectively, relative to the levels in patients with fibroids. In the blood plasma of endometrial adenocarcinoma patients, the levels of hsa-miR-143-5p, hsa-miR-122-5p and hsa-miR-7106-5p microRNA transcripts was 2.1 (p <0.005), 10.8 (p <0.005) and 5.2 (p <0.005) times lower, respectively, than the levels in conditionally healthy women.
Conclusion. The obtained data on differential differences in the copy number of *HV2*, *MT-ND1*, the levels of hsa-miR-122-5p and hsa-miR-7106-5p microRNA transcripts in the blood plasma of patients with endometrial adenocarcinoma and myoma have significant potential for improving minimally invasive diagnostics of these diseases.

Keywords: gene copy number, microRNA, mitochondrial dysfunction, endometrial adenocarcinoma, fibroids, minimally invasive diagnostics

For citation: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V. et al. Features of mitochondrial genes copy numbers and microRNA transcripts in endometrial adenocarcinoma and fibroids patients blood plasma. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2025;12(1):76–83. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-76-83

ВВЕДЕНИЕ

Большую роль в развитии злокачественных опухолей тела матки – самых распространенных опухолей органов малого таза у женщин – могут играть гиперэстрогения эндогенного или экзогенного происхождения, нарушения регуляции клеточного цикла, апоптоза и митохондриального генома. Действие эстрогенов на организм реализуется через взаимодействие с их рецепторами, активирующими гены-мишени в различных тканях [1]. Аномалии в регуляции митохондриального генома приводят к снижению окислительного фосфорилирования, а также к ингибированию митохондриального пути апоптоза [2]. Исходя из вышесказанного, важно понимать особенности молекулярного патогенеза аденокарциномы эндометрия, в частности особенности регуляции митохондриального генома.

В этом аспекте исследование показателей копийности генов (copy number variation, CNV) и уровней транскриптов микроРНК имеет большой потенциал. CNV представляет собой особую форму генетической вариабельности, отражающую число копий гена и опосредованно влияющую на его транскрипционную активность [3, 4].

МикроРНК относятся к классу коротких некодирующих РНК, регулирующих транскрипционную активность генов. Они инициируют разрушение матричной РНК, а также ингибируют ее трансляцию в белковую молекулу. Эти некодирующие РНК на молекулярном уровне вносят существенный вклад в онкогенез, прогрессирование и метастазирование опухолей, что делает их потенциальными биомаркерами злокачественных новообразований [5].

Создание надежных малоинвазивных методов диагностики аденокарциномы эндометрия и миомы невозможно без исследования показателя числа копий генов и уровней транскриптов микроРНК в плазме крови. Данные показатели сохраняют молекулярную стабильность во внеклеточных средах организма человека, в том числе в плазме крови [3, 4, 6].

В последние годы внимание исследователей привлекает показатель копийности митохондриальных локусов *HV2* и *MT-ND1* в качестве малоинвазивных маркеров различных онкологических заболеваний, в том числе рака почки [7], желудка [8], легкого [9], кишечника [10] и шейки матки [11]. Эти маркеры в плазме крови при аденокарциноме эндометрия и миоме в сочетании с таргетирующими их микроРНК ранее не исследовались.

Цель исследования – выявление молекулярных малоинвазивных дифференциальных маркеров аденокарциномы эндометрия и миомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 26 пациенток с аденокарциномой эндометрия (G_{2-3}) и 14 пациенток с миомой, получавших в январе – мае 2024 г. лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (г. Ростов-на-Дону), а также 20 условно здоровых женщин (без злокачественных и доброкачественных образований и хронических заболеваний в стадии обострения). Средний возраст больных аденокарциномой эндометрия составил 62,0 ± 1,9 года, больных миомой – 51,7 ± 2,5 года, условно здоровых женщин – 58,5 ± 4,3 года. Средний возраст наступления менопаузы у пациенток всех групп – 50–55 лет.

По результатам послеоперационных исследований у пациенток с аденокарциномой матки был опухолевый процесс T1a–1b стадии; во всех случаях отсутствовали метастазы и лимфатические узлы не были вовлечены в патологический процесс. Неоадъювантного лечения больным не проводили.

Ожирение (индекс массы тела >30) встречалось у 69,2 % больных аденокарциномой эндометрия, у 21,4 % больных миомой и у 26,7 % условно здоровых женщин. Дисфункция щитовидной железы отмечалась в анамнезе только у пациенток с аденокарциномой (23,1 % случаев).

Для выделения плазмы кровь, полученную от пациенток на этапе госпитализации, центрифугировали при 2000 об/мин, 10 °C в течение 25 мин. Из нее выделяли внеклеточную ДНК (внДНК) фенол-хлороформным методом в модификации Д.С. Кутилина и Д.И. Водолажского [12]. Плазму в соотношении 1:1 смешивали с лизирующим раствором (2 % SDS, 1 % меркаптоэтанол), добавляли протеиназу К и инкубировали 30 мин при 58 °C. Далее вносили 2 мл смеси щелочного фенола и 2 мл хлороформа, перемешивали; инкубировали 10 мин при 20 °C, затем центрифугировали 30 мин при 3000 об/мин и 10 °C. Смесь разделялась на 2 фазы: фенол-хлороформную и водную, содержащую ДНК. Водную фазу переносили в отдельную пробирку, добавляли равный объем 96 % изопропилового спирта и хлорида натрия до концентрации в растворе 100 мМ. После 60-минутной инкубации при температуре не выше –20 °C осуществляли 15-минутное центрифугирование при 12 000 об/мин и –4 °C. Получившийся осадок промывали 80 % этиловым спиртом, который элиминировали путем центрифугирования и термостатирования при 58 °C. Осадок, свободный от этанола, растворяли в ТЕ-буфере.

Относительную копийность генетических локусов определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Перечень праймеров представлен в табл. 1. Последовательности синтетических олигонуклеотидов сконструированы с использованием алгоритма Primer-BLAST и базы данных NCBI GenBank. *GAPDH* и *B2M* использовали в качестве референсных локусов для нормализации данных ПЦР в реальном времени.

Реакцию амплификации проводили на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США) в 20 мкл ПЦР-смеси (внДНК (≥0,5 нг); 0,2 мМ dNTP; 0,4 мкМ праймеров; 2,5 мМ $MgCl_2$; 1х ПЦР-буфер с интеркалирующим красителем EvaGreen и 0,1 е.а./мкл SynTaq ДНК-полимеразы) по следующей программе: 95 °C 3 мин, 40 циклов – 95 °C 10 с, 55 °C 30 с (чтение оптического сигнала по каналу FAM) и 72 °C 20 с. Относительную копийность (rC) рассчитывали по формуле: $rC = E^{-\Delta\Delta Ct}$.

Поиск микроРНК, взаимодействующих с генами-регуляторами, осуществляли с использованием модифицированного алгоритма машинного обучения Random forest для прогнозирования сайта-мишени микроРНК. Алгоритм сочетает 2 подхода: методы бэггинга и случайных подмножеств. Результатом выполнения алгоритма служит прогноз вероятности того, что искомый сайт-кандидат является истинным целевым сайтом связывания [13].

Для выделения микроРНК из образцов плазмы крови на автоматической станции Qiacube Connect (Qiagen, Германия) использовали набор miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Германия). МикроРНК и малую РНК U6 выявляли методом, предложенным I. Balcells и соавт. [14]. Выделенную суммарную РНК использовали в реакции обратной транскрипции

Таблица 1. *Праймеры для определения относительной копийности генов*

Table 1. *Primers for determining the relative copy number of genes*

Ген Gene	Прямой праймер Forward primer	Обратный праймер Reverse primer
GAPDH	GCTGAACGGAAGCTCACT	GCAGGTTTCTAGACGGCAG
B2M	TGCTGTCTCCATGTTTGATGTATCT	TCTCTGCTCCCCACCTCTAAGT
HV2	GGGAGCTCTCCATGCATTTGGTA	AAATAATAGGATGAGGCAGGAATC
MT-ND1	TACAACTACGCAAAGGCCCC	TGGTAGATGTGGCGGGTTTT

Таблица 2. *Последовательности олигонуклеотидов для определения уровней транскриптов микроРНК*
Table 2. *Oligonucleotide sequences for determining the levels of microRNA transcripts*

МикроРНК MicroRNA	Прямой праймер Forward primer	Обратный праймер Reverse primer	RT-праймер RT-primer
hsa-miR-143-5p	TGCAGTGCTGCATCTCT	GGTCCAGT(15)ACCA	CAGGTCCAGT(15)AC
hsa-miR-122-5p	GCAGTGGAGTGTGACAATG	CCAGT(15)CAAACACC	CAGGTCCAGT(15)CA
hsa-miR-7106-5p	TGGGAGGAGGGGATCT	TCCAGT (15)CCCAA	CAGGTCCAGT(15)CC

с RT-праймерами и одновременным полиаденилированием. Детекцию полученной комплементарной ДНК осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени. Разработку олигонуклеотидных праймеров также проводили по алгоритму, описанному I. Balcells и соавт. [14] (табл. 2).

В реакции обратной транскрипции использовали смесь, содержащую 1x поли(A)-буфер; 10 ед. акт./мкл MMLV обратной транскриптазы; 0,1 мМ dNTPs; 0,1 мМ аденозинтрифосфорной кислоты; 1 мкМ RT-праймера; 0,5 ед. акт./мкл Poly(A)-полимеразы и 500 нг тотальной РНК. Реакцию проводили по следующему протоколу: инкубировали 15 мин при 16 °C, 15 мин при 42 °C, затем обратную транскриптазу инактивировали инкубацией при 95 °C в течение 2 мин.

Относительную экспрессию микроРНК определяли методом ПЦР в реальном времени. Амплификацию проводили в 20 мкл ПЦР-смеси: 1x ПЦР-буфер; 0,25 мМ dNTPs; 2 мМ $MgCl_2$; 1 ед. акт. Taq-DNA-полимеразы, по 490 нМ прямого и обратного праймеров. Смесь инкубировали в термоциклере CFX 96 (Bio-Rad Laboratories, США) по следующей схеме: 3 мин 94 °C, 50 циклов: денатурация – 95 °C 10 с, отжиг и элонгация – 64 °C 20 с.

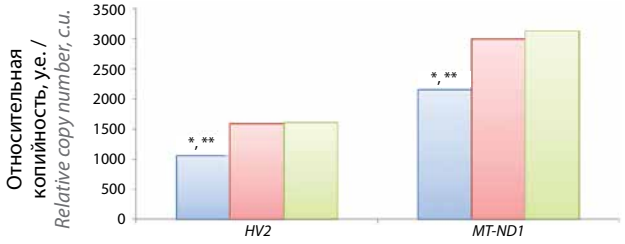
Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения показателей оценивали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий использовали критерий Манна–Уитни и поправку Бонферрони на множественное сравнение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ копийности митохондриальных локусов *HV2* и *MT-ND1* во внеклеточной ДНК плазмы крови 26 пациенток с аденокарциномой эндометрия, 14 пациенток с миомой матки и 20 условно здоровых женщин продемонстрировал статистически значимые различия в этих показателях (p <0,05). В плазме крови больных аденокарциномой эндометрия копийность *HV2* и *MT-ND1* была ниже в 1,5 (p <0,005) и 1,4 (p <0,05) раза соответственно значения этого показателя у больных миомой и в 1,5 раза ниже значения этого параметра у условно здоровых женщин. Между пациентками с миомой и условно здоровыми женщинами статистически значимых различий по уровню копийности генов не обнаружено (рис. 1 и 2).

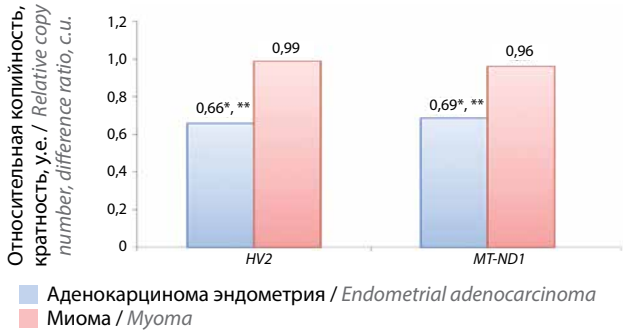
С использованием модифицированного биоинформатического алгоритма машинного обучения Random forest предсказаны 74 молекулы микроРНК, способные взаимодействовать с матричной РНК локусов *HV2* и *MT-ND1*. Из них 18 микроРНК валидированы в базе miRDB. Три микроРНК – hsa-miR-143-5p, hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p – одновременно образовывали наиболее прочные комплексы с соответствующими участками матричной РНК генов-мишеней *HV2* и *MT-ND1* (рис. 3). Уровень этих микроРНК экспериментально проверен на образцах плазмы крови больных аденокарциномой эндометрия и миомой.

В плазме крови больных аденокарциномой эндометрия уровни транскриптов микроРНК hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p были ниже в 8,9 (p <0,005) и 3,9 (p <0,005) раза соответственно относительно их уровней у больных миомой. В плазме крови больных аденокарциномой эндометрия уровни транскриптов микроРНК hsa-miR-143-5p, hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p оказались меньше в 2,1 (p <0,005), 10,8 (p <0,005) и 5,2 (p <0,005) раза соответственно относительно их уровней у условно здоровых женщин (рис. 4).



*Статистически значимые различия показателей копийности между больными аденокарциномой и миомой (p <0,05). **Статистически значимые различия показателей копийности между больными аденокарциномой и условно здоровыми женщинами (p <0,05) / *Statistically significant differences in copy rates between patients with adenocarcinoma and fibroids (p <0.05). **Statistically significant differences in copy rates between patients with adenocarcinoma and conditionally healthy women (p <0.05)*

Рис. 1. *Особенности копийности митохондриальных локусов во внеклеточной ДНК плазмы крови пациенток с аденокарциномой эндометрия, миомой матки и условно здоровых женщин относительно референсных локусов (генов ядра)*
Fig. 1. *Features of mitochondrial loci replication in extracellular plasma DNA of patients with endometrial adenocarcinoma, uterine fibroids, and conditionally healthy women relative to reference loci (nuclear genes)*



*Статистически значимые различия показателей копийности между больными аденокарциномой и миомой (p <0,05). **Статистически значимые различия показателей копийности между больными аденокарциномой и условно здоровыми женщинами (p <0,05) / **Statistically significant differences in copy rates between patients with adenocarcinoma and fibroids (p <0.05). **Statistically significant differences in copy rates between patients with adenocarcinoma and conditionally healthy women (p <0.05)*

Рис. 2. *Копийность митохондриальных генов в плазме крови пациенток с аденокарциномой эндометрия и миомой относительно этого показателя у условно здоровых женщин*
Fig. 2. *The copy number of mitochondrial genes in the blood plasma of patients with endometrial adenocarcinoma and fibroids relative to this indicator in conditionally healthy women*

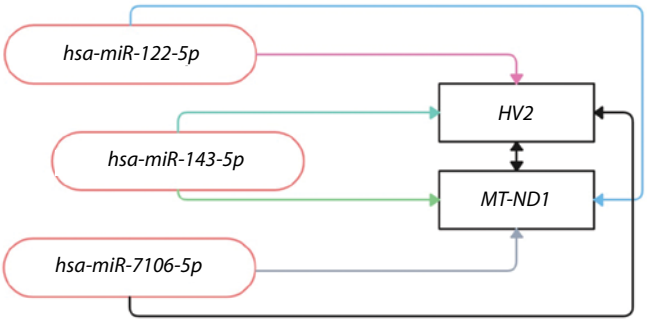
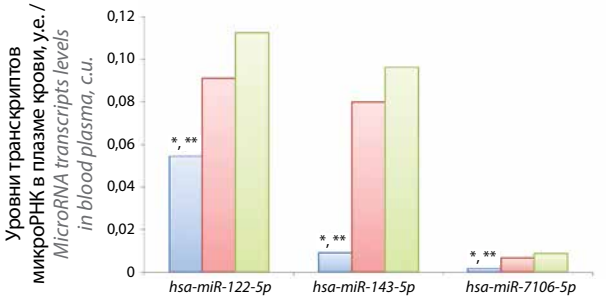


Рис. 3. *МикроРНК, одновременно взаимодействующие с матричными РНК HV2 и MT-ND1*
Fig. 3. *MicroRNAs simultaneously interacting with HV2 and MTND1 messenger RNAs*



*Статистически значимые различия уровней транскриптов между больными аденокарциномой и миомой (p <0,005). **Статистически значимые различия транскриптов между больными аденокарциномой и условно здоровыми женщинами (p <0,005) / **Statistically significant differences in transcript levels between patients with adenocarcinoma and fibroids (p <0.005). **Statistically significant differences in transcripts between adenocarcinoma patients and conditionally healthy women (p <0.005)*

Рис. 4. *Уровень транскриптов микроРНК в плазме крови пациенток с аденокарциномой эндометрия, миомой и условно здоровых женщин*
Fig. 4. *The level of microRNA transcripts in the blood plasma of patients with endometrial adenocarcinoma, fibroids, and conditionally healthy women*

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования мы обнаружили изменение уровней копийности митохондриальных генов *HV2* и *MT-ND1* и транскриптов микроРНК hsa-miR-143-5p, hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p в плазме крови больных аденокарциномой эндометрия.

HV2 – гипервариабельный участок D-петли митохондриальной ДНК (с 33-го по 160-й нуклеотид) – относится к некодирующим элементам с высокой частотой мутаций. По изменению копийности локуса *HV2* можно оценить флуктуации числа копий митохондриальной ДНК, а также судить о состоянии окислительного фосфорилирования клеток [15]. Мутации в этой области наблюдаются при различных онкологических заболеваниях, в том числе при раке почки [7]. Копийность *HV2* оценивали многие исследователи при различных злокачественных опухолях. Так, по данным одних авторов, у больных раком желудка разных стадий и условно здоровых доноров крови не выявлено значимой ассоциации копийности этого локуса в плазме с риском развития заболевания, но обнаружена корреляция данного показателя с прогрессией рака желудка [16]. Другие исследователи показали связь копийности локуса *HV2* с риском малигнизации тканей желудка [8]. В ходе исследования, выполненного в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований на базе Ростовского научно-исследовательского онкологического института (г. Ростов-на-Дону), у большинства больных раком легкого выявлено значимое снижение числа копий *HV2* во внДНК по сравнению с условно здоровыми донорами крови [9].

MT-ND1 – митохондриальный ген, кодирующий NADH-убихинон оксидоредуктазу (ND1). Белок ND1 – субъединица NADH-дегидрогеназы, являющейся одним из 5 комплексов цепи переноса электронов внутренней мембраны митохондрий [17]. Этот белок принадлежит к минимальному набору, необходимому для катализа дегидрирования NADH и переноса электронов на убихинон (кофермент Q10). Дисфункция митохондрий, вызванная вариантами *MT-ND1*, связана с метаболическими нарушениями, включая ожирение, диабет и гипертонию [18].

При развитии рака обнаружено нарушение регуляции *MT-ND1*. Наличие циркулирующего *MT-ND1* во внДНК коррелировало с прогрессированием опухоли и прогнозом ответа на химиотерапию. Концентрация и варианты циркулирующего *MT-ND1* имеют потенциал для диагностики и мониторинга колоректального рака [10]. При большинстве видов рака в образцах опухолевых тканей экспрессия *MT-ND1* снижена по сравнению с нормальными тканями. В 81 % случаев рака желудка обнаружены изменения митохондриальной ДНК, которые в основном локализовались в *MT-ND1* и D-петле (*HV2*). При раке поджелудочной железы в *MT-ND1* выявлены специфические мутации G3421A (V39I), A3505G (T67A), G3670A (A122T) и C3564T. Обнаружено, что при аденокарциноме поджелудочной железы число копий *MT-ND1* в плазме находится на более высоком уровне. У больных раком шейки матки выявлены более низкие экспрессия матричной РНК *MT-ND1* и его копийность [11].

Митохондриальные гены *HV2* и *MT-ND1* являются мишенями микроРНК hsa-miR-143-5p, hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p. MiR-122 участвует в широком спектре клеточных процессов и взаимодействует со многими молекулами. Ядерный фактор гепатоцитов 4A (HNF4A) представляет собой фактор транскрипции, который, как было показано, контролируется miR-122 посредством нацеливания на индуцирующую транскрипционный ядерный фактор κB киназу (NF-κB) (NIK). Приведены доказательства того, что инфицирование вирусом гепатита C вызывает снижение уровня miR-122. M. Faramin Lashkarian и соавт. рассмотрели биологическую роль miR-122-5p при раке желудка. В тканях и клетках опухолей желудка авторы выявили низкую экспрессию miR-122-5p. Результаты объединенного исследования 3 наборов данных GEO и клинических образцов показали, что в тканях пациентов с колоректальным раком, наоборот, наблюдалась сверхэкспрессия miR-122. У больных колоректальным раком также выявлена повышенная экспрессия экзосомальной miR-122 в крови [19]. Активность miR-122 в клетках рака яичников исследована Y. Duan и соавт., которые впервые показали, что hsa-miR-122 ингибирует сигнальные пути, ответственные за подвижность клеток опухолей яичников, их инвазию и метастазирование в брюшной полости путем воздействия на субъединицу P4HA1. Это свидетельствует о том, что данную микроРНК можно рассматривать в качестве терапевтической мишени при раке яичников [20]. Y. Yang и соавт. также предприняли попытку определить прогностическое значение miR-122 при раке шейки матки. Результаты их исследования показали, что miR-122, напрямую воздействующая на *RAD21*, подавляет пролиферацию и миграцию клеток, вызывая апоптоз при этой патологии. Кроме того, было подтверждено, что miR-122 может служить прогностическим биомаркером для пациенток с раком шейки матки, а более высокие уровни экспрессии miR-122 у пациенток с данным заболеванием связаны с лучшим прогнозом [21].

В работе H. Xiong и соавт. показана роль hsa-miR-7106-5p в развитии рака молочной железы [22]. Данных об участии hsa-miR-7106-5p в возникновении или прогрессировании других онкологических заболеваний нет.

Обнаруженные нами изменения копийности генов *HV2* и *MT-ND1* теоретически могут отражать их уровень в тканях, увеличение копийности в которых должно положительно коррелировать с экспрессией этих генов. Соответственно, в тканях аденокарциномы эндометрия будут наблюдаться снижение экспрессии генов *HV2* и *MT-ND1* и, основываясь на общеизвестных принципах молекулярной биологии, увеличение уровней таргетирующих этих локусов микроРНК. Поэтому выявленное снижение уровней транскриптов микроРНК hsa-miR-143-5p, hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p в плазме крови, скорее всего, не отражает их уровень в тканях эндометрия. В этом направлении требуются дополнительные исследования.

Таким образом, полученные нами данные согласуются с известными в мировом научном сообществе представлениями о роли *HV2*, *MT-ND1*, hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p. При этом они раскрывают некоторые особенности регуляции митохондриальных локусов при раке эндометрия и миоме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлены дифференциальные различия в копийности *HV2* и *MT-ND1* в плазме крови больных аденокарциномой эндометрия и миомой, а также в уровнях транскриптов микроРНК hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p, регулирующих эти локусы, в плазме крови пациенток с аденокарциномой эндометрия и миомой. Полученные данные закладывают основу для дальнейших исследований показателей копийности *HV2* и *MT-ND1*, уровней транскриптов hsa-miR-122-5p и hsa-miR-7106-5p в качестве потенциальных маркеров для малоинвазивной дифференциальной диагностики аденокарциномы эндометрия и миомы на увеличенных выборках пациентов и здоровых доноров.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кутилин Д.С., Никитин И.С., Кит О.И. Особенности экспрессии генов некоторых транскрипционных факторов при малигнизации тканей тела матки. Успехи молекулярной онкологии 2019;6(1):57–62. DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-1-57-62
Kutilin D.S., Nikitin I.S., Kit O.I. Features of some transcription factors gene expression in the malignancy tissues of the corpus uteri. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2019;6(1):57–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2019-6-1-57-62
2. World Cancer Report 2014. World Health Organization. Chapter 5.12. Causes, risk factors, and prevention TOPICS - Do we know what causes endometrial cancer? American Cancer Society. Retrieved 5 January 2015.
3. Кутилин Д.С., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г. Уровень копийности генетических локусов и малоинвазивная оценка эффективности лучевой терапии у больных раком прямой кишки. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(4):41–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-41-49
Kutilin D.S., Gusareva M.A., Kosheleva N.G. The level of replication of genetic loci and minimally invasive assessment of the effectiveness of radiation therapy in patients with rectal cancer. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(4):41–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-41-49
4. Цандекова М.Р., Порханова Н.В., Кит О.И., Кутилин Д.С. Малоинвазивная молекулярная диагностика серозной аденокарциномы яичника высокой и низкой степени злокачественности. Онкогинекология 2021;4(40):35–49. DOI: 10.52313/22278710_2021_4_35
Tsandekova M.R., Porkhanova N.V., Kit O.I., Kutilin D.S. Minimally invasive molecular diagnostics of high and low grade ovarian serous adenocarcinoma. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2021;4(40):35–49. (In Russ.). DOI: 10.52313/22278710_2021_4_35
5. Кутилин Д.С., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г. и др. Нарушения в регуляторной сети конкурентно-взаимодействующих РНК и радиорезистентность опухолей прямой кишки. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2021;11:12–29. DOI: 10.17513/mjpfi.13306
Kutilin D.S., Gusareva M.A., Kosheleva N.G. et al. Disorders in the regulatory network of competitively interacting RNAs and radioresistance of rectal tumors. Mezhdunarodny zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research 2021;11:12–29. (In Russ.). DOI: 10.17513/mjpfi.13306
6. Кутилин Д.С., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А. и др. Изменение копийности генов в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК у больных аденокарциномой легкого. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2019;167(6):731–8. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-74-82
Kutilin D.S., Ayrapetova T.G., Anistratov P.A. et al. Changes in gene copy in tumor cells and extracellular DNA in patients with lung adenocarcinoma. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2019;167(6):731–8. (In Russ.). DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-74-82
7. Кит О.И., Водолажский Д.И., Кутилин Д.С. и др. Копийность генов *GSTP1*, *NFKB1* и локуса HV2 митохондриальной ДНК при некоторых гистологических типах рака желудка. Успехи современного естествознания 2015;1–6:918–21.
Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Kutilin D.S. et al. The copyicity of the *GSTP1*, *NFKB1*, and HV2 mitochondrial DNA genes in some histological types of gastric cancer. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Successes of Modern Natural Science 2015;1–6: 918–21. (In Russ.).
8. Fernfndes J., Michel V., Camoalinga-Ponce V. et al. Circulating mitochondrial DNA level, a noninvasive biomarker for the early detection of gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23(11):2430–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0471
9. Кутилин Д.С., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А. и др. Изменение относительной копийности генетических локусов во внеклеточной ДНК у пациентов с аденокарциномой легкого. Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки 2017;3:74–83. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-74-82
Kutilin D.S., Ayrapetova T.G., Anistratov P.A. et al. Changes in the relative copy number of genetic loci in extracellular DNA in patients with lung adenocarcinoma. Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki = Izvestiya Universities. The North Caucasus Region. Natural Sciences 2017;3:74–83. (In Russ.). DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-74-82
10. Xu Y., Zhou J., Yuan Q. et al. Quantitative detection of circulating MT-ND1 as a potential biomarker for colorectal cancer. Bosn J Basic Med Sci 2021;21(5):577–86. DOI: 10.17305/bjbms.2021.5576
11. Xu Y.C., Su J., Zhou J.J. et al. Roles of MT-ND1 in cancer. Curr Med Sci 2023;43(5):869–78. DOI: 10.1007/s11596-023-2771-0
12. Кит О.И., Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Гудуева Е.Н. Изменение копийности генетических локусов при раке желудка. Молекулярная биология 2015;49(4):658–68. DOI: 10.7868/S0026898415040096
Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Kutilin D.S., Gudueva E.N. Copy variation of genetic loci in gastric cancer. Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology 2015;49(4):658–68. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0026898415040096
13. Ding J., Li X., Hu H. TarPmiR: a new approach for microRNA target site prediction. Bioinformatics 2016;32(18):2768–75. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw318
14. Balcells I., Cirera S., Busk P.K. Specific and sensitive quantitative RT-PCR of miRNAs with DNA primers. BMC Biotechnol 2011;11(1):70. DOI: 10.1186/1472-6750-11-70
15. Scatena R. Mitochondria and cancer: a growing role in apoptosis, cancer cell metabolism and dedifferentiation. Adv Exp Med Biol 2012;942:287–308. DOI: 10.1007/978-94-007-2869-1_13
16. Liao L.M., Baccarelli A., Shu X.O. et al. Mitochondrial DNA copy number and risk of gastric cancer: a report from the Shanghai Women's Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20(9):1944–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0379
17. Voet D.J., Voet J.G., Pratt C.W. Fundamentals of Biochemistry. Chapter 18. Mitochondrial ATP synthesis. 4th edn. Hoboken, NJ: Wiley, 213. Pp. 581–620.
18. Flaquer A., Baumbach C., Kriebel J. et al. Mitochondrial genetic variants identified to be associated with BMI in adults. PLoS One. 2014;9(8):e105116. DOI: 10.1371/journal.pone.0105116
19. Faramin Lashkarian M., Hashemipour N., Niaraki N. et al. MicroRNA-122 in human cancers: from mechanistic to clinical perspectives. Cancer Cell Int 2023;23:29. DOI: 10.1186/s12935-023-02868-z
20. Duan Y., Dong Y., Dang R. et al. MiR-122 inhibits epithelial mesenchymal transition by regulating P4HA1 in ovarian cancer cells. Cell Biol Int 2018;42(11):1564–74. DOI: 10.1002/cbin.11052
21. Yang Y., Liu Y., Liu W. et al. MiR-122 inhibits the cervical cancer development by targeting the oncogene RAD21. Biochem Genet 2022;60(1):303–14. DOI: 10.1007/s10528-021-10098-z
22. Xiong H., Chen Z., Chen W. et al. FKBP-related ncRNA-mRNA axis in breast cancer. Genomics 2020;112(6):4595–607. DOI: 10.21203/rs.3.rs-16732/v1

Вклад авторов
О.И. Кит, Е.М. Франциянц: идея, разработка методологии и дизайна исследования;
И.В. Каплиева: написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Д.С. Кутилин: выполнение полимеразной цепной реакции, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
И.В. Нескубина: обзор литературы по теме статьи, научное редактирование;
В.А. Бандовкина: анализ полученных данных, редактирование;
Л.К. Трепитаки: сбор и обработка данных, подготовка иллюстраций;
Е.И. Сурикова: сбор, анализ и интерпретация данных.
Authors' contributions
O.I. Kit, E.M. Franzyants: idea, development of methodology and design of research;
I.V. Kaplieva: article writing, analysis and interpretation of data;
D.S. Kutilin: performing polymerase chain reaction, data analysis and interpretation, article writing;
I.V. Neskubina: literature review on the topic of the article, scientific editing;
V.A. Bandovkina: analysis of the received data, editing;
L.K. Trepitaki: data collection and processing, preparation of illustrations;
E.I. Surikova: data collection, analysis and interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors
О.И. Кит / O.I. Kit: https://orcid.org/0000-0003-3061-6108
Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: https://orcid.org/0000-0003-3618-6890
И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: http://orcid.org/0000-0002-3972-2452
Д.С. Кутилин / D.S. Kutilin: https://orcid.org/0000-0002-8942-3733
И.В. Нескубина / I.V. Neskubina: https://orcid.org/0000-0002-7395-3086
В.А. Бандовкина / V.A. Bandovkina: https://orcid.org/0000-0002-2302-8271
Л.К. Трепитаки / L.K. Trepitaki: https://orcid.org/0000-0002-9749-2747
Е.И. Сурикова / E.I. Surikova: https://orcid.org/0000-0002-4318-7587

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. Исследование выполнено с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742).
Funding. This research was conducted without sponsorship. The study was performed using the scientific equipment of the Center for Collective Use of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен советом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (протокол № 22 от 05.09.2023).
Все женщины, участвовавшие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство и использование биологического материала в научных целях.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The protocol of the study was approved by the committee on biomedical ethics of National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 22 dated 05.09.2023).
All the women participating in the study signed a voluntary informed consent for medical intervention and the use of biological material for scientific purposes.

Статья поступила: 07.08.2024. **Принята к публикации:** 21.02.2025. **Опубликована онлайн:** 05.04.2025.
Article submitted: 07.08.2024. **Accepted for publication:** 21.02.2025. **Published online:** 05.04.2025.