

Для цитирования: Селиверстов Р.Ю., Зарайский М.И., Тюрин Р.В., Нарышкин А.Г., Валерко В.Г., Семиглазов В.В., Takahachi Ch. МикроРНК в мониторинге эволюции глиальных церебральных опухолей. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(3): 47–53. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-47-53.

For citation: Seliverstov R.Yu., Zارايسкий M.I., Tyurin R.V., Naryshkin A.G., Valerko V.G., Semiglazov V.V., Takahachi Ch. MicroRNA in monitoring of the evolution of glial cerebral tumors. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(3): 47–53. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-47-53.

## МИКРОРНК В МОНИТОРИНГЕ ЭВОЛЮЦИИ ГЛИАЛЬНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Р.Ю. Селиверстов<sup>1,3</sup>, М.И. Зарайский<sup>2</sup>, Р.В. Тюрин<sup>1</sup>, А.Г. Нарышкин<sup>3</sup>,  
В.Г. Валерко<sup>3</sup>, В.В. Семиглазов<sup>2</sup>, Ch. Takahachi<sup>4</sup>

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук,  
г. Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>

Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>

Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 68. E-mail: mzaraiski@yandex.ru<sup>2</sup>

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»,  
г. Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41<sup>3</sup>

Cancer Research Institute, Kanazawa University, Ishikawa, Japan<sup>4</sup>

Japan, Ishikawa, Kanazawa City, 920-1192<sup>4</sup>

### Аннотация

Глиальные церебральные опухоли (ГЦО) – это первичные опухоли центральной нервной системы, развивающиеся из глиальной ткани. Несмотря на применение стандартов современного комбинированного лечения, общая медиана выживаемости пациентов с наиболее злокачественными формами ГЦО (глиобластомами) остается невысокой. МикроРНК – это большой класс эндогенных малых молекул РНК, ингибирующих трансляцию мРНК целевых генов, участвующих в эволюционировании ГЦО. Показано, что микроРНК-21 обладает антиапоптотической и проинвазивной функцией, посредством сайлесинга онкосупрессора PTEN. МикроРНК-128 может активировать ряд генов, отвечающих за механизмы подавления опухолевого роста, а микроРНК-342, модулируя экспрессию гена PAK4, участвует в контроле пролиферации клеток опухоли, инвазии и апоптоза. **Цель исследования** состояла в изучении возможности клинического использования оценки экспрессии микроРНК-21, -128 и -342 в плазме крови и слюне пациентов в мониторинге течения ГЦО на стадии их прогрессирования или стабилизации на фоне комбинированного лечения. **Материал и методы.** Основную группу составили 56 пациентов (34 мужчины и 22 женщины) в возрасте от 25 до 72 лет (средний возраст 48,5 лет) на этапах комплексного лечения супратенториальных ГЦО. Группу контроля составили 50 человек (45 – волонтеров и 5 нейрохирургических больных с экстрацеребральными менигиомами). Исследование экспрессии микроРНК-21, -128 и -342 проводили по полуколичественному протоколу StemLoop-RealTime, используя в качестве референс-гена малую РНК U6. Данные обрабатывали с использованием компьютерной системы Statistica for Windows. **Результаты.** У 70 % пациентов при наличии прогрессирования согласно магнитно-резонансной томографии, без нарастания общемозговой и очаговой неврологической симптоматики уровень экспрессии микроРНК-21 превосходил значения контроля как в плазме крови, так и в слюне, а экспрессия микроРНК-128 и -342 была значимо снижена. При стабилизации ГЦО уровни экспрессии микроРНК-21, -128 и -342 не выходили за рамки референтных значений. Диагностическая значимость микроРНК-128, -342 для ГЦО составила 69 %, что позволяет использовать эти микроРНК в клинике. Таким образом, повышение экспрессии микроРНК-21 и снижение экспрессии микроРНК-128 и -342 в сравнении с референтными значениями как в плазме крови, так и в слюне указывают на наличие у пациента активной (прогрессирующей) церебральной глиомы.

**Ключевые слова:** глиальные церебральные опухоли, глиобластома, микроРНК-21, микроРНК-128, микроРНК-342, плазма крови, слюна, профилирование экспрессии, StemLoop-RealTime.

## MICRORNA IN MONITORING OF THE EVOLUTION OF GLIAL CEREBRAL TUMORS

R.Yu. Seliverstov<sup>1,3</sup>, M.I. Zاراискиy<sup>2</sup>, R.V. Tyurin<sup>1</sup>, A.G. Naryshkin<sup>3</sup>, V.G. Valerko<sup>3</sup>, V.V. Semiglazov<sup>2</sup>, Ch. Takahachi<sup>4</sup>

N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia<sup>1</sup>  
9, Pavlova Street, 197376, St. Petersburg, Russia<sup>1</sup>  
Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>  
68, Lev Tolstoy Street, 197022, St. Petersburg, Russia. E-mail: mzaraiski@yandex.ru<sup>2</sup>  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>  
41, Kirochnaya Street, 191015, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>  
Cancer Research Institute, Kanazawa University, Kanazawa City, Ishikawa, Japan<sup>4</sup>  
Kanazawa City, Ishikawa 920-1192, Japan<sup>4</sup>

### Abstract

Glial cerebral tumors (GCT) are primary tumors of the central nervous system that develop from glial tissue. Despite the use of combination treatment, the overall median survival rate in patients with glioblastoma, the most malignant form of HCC, is low. MicroRNA is a large class of endogenous small RNA molecules that inhibit mRNA translation of target genes involved in the evolution of GCT. It was shown that miRNA-21 has antiapoptotic and invasive functions by means of silencing of the PTEN tumor suppressor. MicroRNA-128 can activate a number of genes that are responsible for the mechanisms of suppression of tumor growth. MicroRNA-342, modulating PAK4 gene expression, is involved in the control of tumor cell proliferation, invasion and apoptosis. **The aim of the work** was to study the feasibility of using the assessment of miRNA-21, -128 and -342 expressions in the blood plasma and saliva of patients to monitor GCT progression or stabilization during combined modality treatment. **Material and Methods.** The main group consisted of 56 patients with GCTs. (34 men and 22 women), aged 25 to 72 years (average age 48.5 years) GCTs. The control group consisted of 50 people (45 volunteers and 5 neurosurgical patients with extracerebral meningiomas). The study of miRNA-21, -128, and -342 expressions was carried out according to the semiquantitative StemLoop-RealTime protocol, using small U6 RNA as a reference gene. Data was processed using the STATISTICA for Windows computer system. **Results.** In 70 % of patients with disease progression assessed by magnetic resonance imaging, without progression in cerebral and focal neurological signs, the expression level of miRNA-21 exceeded the control values both in blood plasma and saliva, and the expression levels of miRNA-128 and -342 were significantly reduced. In patients with GCT stabilization, the expression levels of miRNA-21, -128, and -342 did not go beyond the reference values. The diagnostic significance of miRNA-128, -342 for GCT was 69 %; therefore these miRNAs can be used in a clinical setting. Thus, the increased expression of miRNA-21 and decreased expressions of miRNA-128 and -342 in both blood plasma and saliva indicate cerebral glioma progression.

**Keywords:** glial cerebral tumors, glioblastoma, miRNA-21, -128, -342, blood plasma, saliva, expression profiling, StemLoop-RealTime.

### Введение

Глиальные церебральные опухоли (ГЦО) – первичные опухоли центральной нервной системы, развивающиеся из глиальной ткани. По данным центрального регистра новообразований головного мозга США, они встречаются примерно в 26 % всех первичных опухолей центральной нервной системы. Среди всех злокачественных опухолей головного мозга доля глиом достигает до 81 % [1]. Согласно классификации опухолей центральной нервной системы, опубликованной Всемирной организацией здравоохранения в 2016 г. [2], к диффузным глиомам взрослых относятся астроцитарные опухоли, олигодендроглиомы и глиобластомы (ГБ). Встречаемость ГБ составляет 47,7 % среди злокачественных опухолей головного мозга и 56,6 % всех случаев глиом. Средний

возраст пациентов с ГБ на момент постановки диагноза составляет 60–65 лет [3]. Стандартная терапия ГБ подразумевает комбинированное применение хирургических методов, лучевой терапии и химиотерапии с использованием базового препарата темозоломида. Тем не менее общая медиана выживаемости таких пациентов составляет 4,9 мес [2, 4]. Для наиболее часто поражаемых возрастных групп (55–64 и 65–74 года) показатели 1-годовой выживаемости составляют 45,6 % и 28,7 % соответственно, снижаясь до 4,6 % и 2,4 % через 5 лет после установления диагноза [5].

Такое положение дел объясняется высокой степенью злокачественности, агрессивным характером роста и высокой инвазивностью ГЦО и особенно ГБ, что делает прогноз течения заболевания крайне неблагоприятным [6]. Кроме того, ухудше-

нию прогноза способствуют: наличие «функционально значимых вариантов» локализации ГЦО, что затрудняет возможность максимально полного удаления опухоли; высокая склонность к рецидивированию; развитие осложнений комбинированного лечения, включая постлучевой патоморфоз; а также нередко малая эффективность химиотерапии [7–9]. Все это заставляет вести поиск новых маркеров для ранней диагностики, мониторинга течения и прогноза ГЦО.

МикроРНК – это большой класс эндогенных малых молекул РНК длиной 20–25 нуклеотидов [10], которые регулируют экспрессию генов, приводя к прямому разрушению целевых мРНК или ингибируя трансляцию посредством комплементарности к целевым мРНК [11]. Эти целевые гены контролируют множественные биологические процессы, включая патологические, такие как онкогенез [12].

В литературе активно обсуждается роль различных микроРНК, участвующих в эволюционировании ГЦО. Было показано, что микроРНК-21 обладает антиапоптотической и проинвазивной функцией, способствуя росту и пролиферации опухолевых клеток посредством сайленсинга онкосупрессора PTEN [13, 14]. Напротив, микроРНК-128 может активировать ряд генов, отвечающих за механизмы подавления опухолевого роста, ингибирование ангиогенеза глиальных клеток, их самообновление и пролиферацию [15, 16], а микроРНК-342, модулируя экспрессию гена RAK4, участвует в контроле пролиферации клеток ГЦО, инвазии и апоптоза [17]. Не вызывает сомнения тот факт, что клетки ГЦО являются активными и преимущественными продуцентами указанных микроРНК. Так, повышенная экспрессия микроРНК-21 в клетках глиомы была подтверждена исследованиями *in vitro* [18] и на клеточной линии глиобластомы T98G. Подобные исследования проведены также в отношении микроРНК-128 [19] и микроРНК-342 [17]. Таким образом, микроРНК в качестве маркеров могут не только отражать состояние опухоли в целом, но и быть использованы для мониторинга ГЦО на фоне комплексного лечения.

Однако большинство исследований посвящено лишь некоторым аспектам значения уровней экспрессии различных микроРНК при глиомах без сопряжения с общей клинической характеристикой пациентов на различных этапах комплексного лечения ГЦО [20, 21].

**Цель исследования** – изучить возможности клинического использования оценки экспрессии микроРНК-21, -128 и -342 в плазме крови и слюне пациентов для оперативного мониторинга течения ГЦО на стадии их прогрессирования или стабилизации на фоне использования комбинированного лечения.

## Материал и методы

Основную группу составили 56 пациентов (34 мужчины и 22 женщины) в возрасте от 25 до 72 лет (средний возраст – 48,5 лет) в процессе комплексного лечения супратенториальных ГЦО.

Всем больным основной группы на начальном этапе лечения ГЦО произведено хирургическое вмешательство с использованием интраоперационной компьютерной нейронавигации, интраоперационного электрофизиологического и последующего нейровизуализационного контроля головного мозга в динамике. В зависимости от резектабельности новообразования у 81,6 % пациентов выполнено тотальное и субтотальное удаление ткани новообразования (не менее 75 % объема опухолевой ткани), а у 10,4 % – парциальное (не менее 50 % объема опухоли). Стереотаксическая биопсия применена у 8 % больных. Согласно гистотипу [2], церебральные опухоли распределились следующим образом: анапластическая астроцитома (n=28), пилоцитарная астроцитома (n=11), глиобластома (n=17). Чаще опухоль была расположена в лобной (36,3 %) и височной (32,4 %), реже в теменной (24,6 %) и затылочной (4,7 %) долях головного мозга, мультифокальный рост встречался в 2 % случаев. Через 2–4 нед после операции назначалась дистанционная лучевая терапия (ЛТ) в режиме стандартного фракционирования в разовой дозе 1,8–2,0 Гр 5 раз в неделю, СОД 55–60 Гр. Комбинированное химиолучевое лечение проводили при злокачественных (Grade IV) ГЦО в виде ежедневного приема темозоломида в течение курса ЛТ. В последующем периоде проводили поддерживающую цикловую монокимиотерапию темозоломидом или полихимиотерапию с применением препаратов нитрозометилмочевины (по схемам PCV, CV).

Клинические данные пациентов, а также результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), МРТ и компьютерной томографии были изучены в контексте исследования уровней экспрессии микроРНК-21, -128, -342 в плазме крови и слюне на различных этапах комплексного лечения ГЦО.

Группу контроля составили 50 человек, из них 45 потенциально здоровых волонтеров и 5 нейрохирургических больных с экстрацеребральными опухолями (конвекситальными и парасаргитальными менигиомами). В контрольной группе во всех случаях оценивался уровень экспрессии микроРНК-21, -128, -342 в плазме крови и слюне.

Исследование относительной экспрессии микроРНК-21, -128 и -342 проводили по полуколичественному протоколу, используя в качестве референц-гена малую РНК U6 [22]. Тотальную РНК выделяли из биоматериала (слюна, кровь) с помощью реактива ExtractRNA (Евроген, Москва) в соответствии с инструкцией. Для приготовления копийной ДНК (кДНК) и полимеразной цепной

Таблица 1/Table 1

**Последовательности праймеров для обратной транскрипции**  
**The sequence of primers for reverse transcription**

микроРНК/ microRNA	Последовательности праймеров/ The sequence of primers
микроРНК-21/ microRNA-21	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACTCAAC
микроРНК-128/ microRNA-128	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAAAGAG
микроРНК-342/ microRNA-342	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACGGGT
РНК U-6/ RNA U-6	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAAAAATATG

Таблица 2/Table 2

**Последовательности праймеров для ПЦР**  
**The sequence of primers for PCR**

микроРНК/ microRNA	Последовательности праймеров/ The sequence of primers
микроРНК-21 (прямой)/ microRNA-21 (forward)	GCCCGCTAGCTTATCAGACTGATG
микроРНК-128 (прямой)/ microRNA-128 (forward)	GCCCGCTCAGTGAACCGGTC
микроРНК-342 (прямой)/ microRNA-342 (forward)	GCCCGCTCTCACACAGAAATCGCA
РНК U6 (прямой)/ RNA U6 (forward)	GCGCGTCGTGAAGCGTTC
Общий обратный/ Common reverse	GTGCAGGGTCCGAGGT

реакции (ПЦР) использовались оригинальные праймеры (табл. 1 и 2). Для приготовления кДНК была использована технология StemLoop со специфическими праймерами, отдельно для каждой микроРНК с использованием набора для обратной транскрипции «ОТ-1» (Синтол, Москва) согласно инструкции. Температурный профиль реакции был следующий: 16 °С – 30 мин, 42 °С – 30 мин, 85 °С – 5 мин. В качестве ПЦР смеси была использована 2,5× реакционная смесь с интелекалирующим красителем EVA Green (Синтол, Москва). Амплификацию проводили в режиме RealTime на приборе DTLite-4 (ДНК-Технология, Москва) по стандартной двухпраймерной схеме по полуколичественному протоколу.

Температурный профиль амплификации: 95 °С – 5 мин, затем 45 циклов (95 °С – 15 сек и 60 °С – 1 мин). Оценка относительного уровня экспрессии генов микроРНК проводилась по протоколу  $\Delta C_t$  и рассчитывалась по формуле  $2^{-(A-B)}$ , где А –  $C_t$  гена микроРНК, а В –  $C_t$  гена U6 [23]. Полученный результат выражали в условных единицах экспрессии (УЕ).

Сравниваемые группы были статистически сопоставимы. Полученную в процессе исследования информацию обрабатывали с использованием компьютерной программной системы Statistica for Windows. Критерием статистической достоверности считали величину  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В контрольной группе экспрессия исследуемых микроРНК была принята за лабораторный референт. Данные, полученные при обследовании пациентов в основной группе в зависимости от биологического материала, представлены в табл. 3.

В основной группе обращало на себя внимание частое несоответствие между степенью нейровизуализационных изменений и клиническим статусом пациентов, т.е. нередко наблюдалась нейровизуализационная прогрессия заболевания при клинической стабилизации. У 70 % пациентов при наличии прогрессии по МРТ не наблюдалось значимых изменений общемозговой и очаговой неврологической симптоматики. В то же время уровень экспрессии микроРНК-21 превосходил значения референта как в плазме крови, так и в слюне. Напротив, экспрессия микроРНК-128 и -342 была сниженной в 32 % наблюдений.

В основной группе распределение показателей микроРНК по квартилям представлено в табл. 4. Распределение степеней экспрессии микроРНК-21 по квартилям было сопряжено со степенью злокачественности глиом (Grade I–IV):  $r = +0,94$ , а микроРНК-128 и -342:  $r = +0,65$ .

При скрининге с учетом данных экспрессии микроРНК контрольной группы была построена модель с итоговой точностью различий, равной 74 % (между контрольной и основной группами).



Таблица 3/Table 3

**Данные экспрессии по группам (УЕ)**  
**Groups expression data (UE)**

микроРНК/ microRNA	Группы/Groups	Пациенты/Patients
микроРНК-21 (плазма)/ microRNA-21 (plasma)	Контроль/Control	
	0,06 ± 0,041*	3,56 ± 0,654
микроРНК-21 (слюна)/ microRNA-21 (saliva)	0,05 ± 0,039*	2,45 ± 0,731
микроРНК-128 (плазма)/ microRNA-128 (plasma)	2,33 ± 0,033*	0,01 ± 0,002
микроРНК-128 (слюна)/ microRNA-128 (saliva)	0,13 ± 0,042*	0,04 ± 0,004
микроРНК-342 (плазма)/ microRNA-342 (plasma)	1,32 ± 0,021*	0,31 ± 0,027
микроРНК-342 (слюна)/ microRNA-342 (saliva)	0,09 ± 0,018*	0,04 ± 0,003

Примечание: \* – различия между группами статистически значимые (p<0,001).

Note: \* – differences between the groups is a statistical significance (p<0.001).

Таблица 4/Table 4

**Распределение УЕ микроРНК в группе пациентов по квартилям**  
**The distribution of UE microRNAs in a group of patients by quartiles**

Квартили, микроРНК/ Quartiles, microRNA	I квартиль 0–25 % экспрессии/ I quartile 0–25 % expression	II квартиль 25–50 % экспрессии/ II quartile 25–50 % expression	III квартиль 50–75 % экспрессии/ III quartile 50–75 % expression	IV квартиль 75–100 % экспрессии/ IV quartile 75–100 % expression
микроРНК-21 (плазма)/ microRNA-21 (plasma)	0,057 ± 0,033 – 0,32 ± 0,02	0,32 ± 0,02 – 1,45 ± 0,08	1,45 ± 0,08 – 1,79 ± 0,07	1,79 ± 0,67 – 3,56 ± 0,65
микроРНК-21 (слюна)/ microRNA-21 (saliva)	0,037 ± 0,053 – 0,1 ± 0,014	0,1 ± 0,014 – 1,28 ± 0,077	0,28 ± 0,077 – 1,6 ± 0,04	1,6 ± 0,4 – 2,45 ± 0,73
микроРНК-128 (плазма)/ microRNA-128 (plasma)	>0,07	0,008 ± 0,002	<0,07	Не выявляются/ no detected
микроРНК-128 (слюна)/ microRNA-128 (saliva)	>0,01	0,04 ± 0,004	<0,01	Не выявляются/ no detected
микроРНК-342 (плазма)/ microRNA-342 (plasma)	>0,31	0,31 ± 0,027	<0,31	Не выявляются/ no detected
микроРНК-342 (слюна)/ microRNA-342 (saliva)	>0,01	0,04 ± 0,0034	<0,01	Не выявляются/ no detected

Уровни экспрессии микроРНК-21, -128 и -342 не выходили за рамки референтных значений, высоко коррелируя со стабилизацией ГЦО.

Более чем у половины больных (55 %) основной группы нарастание размеров опухоли при нейровизуализации сопровождалось увеличением индекса накопления (ИН) радиофармакологического препарата <sup>11</sup>C метионина при ПЭТ, что отражало рост метаболической активности ГЦО. Средний ИН при прогрессии ГЦО составил 2,5 ± 0,41 и значимо отличался от такового в группе больных со стабилизацией и высокой стабилизацией опухоли: ИН=1,42 ± 0,16 (p=0,02).

Прогрессия ГЦО, выявленная при нейровизуализационном (МРТ) и ПЭТ исследованиях, также коррелировала со степенью экспрессии микроРНК-

21 (r=+0,74), -128 и -342 (r=+0,69). Однако при наличии сопутствующего церебрального лучевого поражения после проведенной лучевой терапии ГЦО, наоборот, повышалась до r=+0,78. Данное обстоятельство, возможно, объясняется массивным разрушением клеток опухоли, которые являются основными продуцентами микроРНК-21, что может компенсаторно модулировать экспрессию микроРНК-128 и -342. Для более полного освещения этого вопроса нами планируется дальнейшее расширение диагностической панели микроРНК.

Диагностическая значимость для ГЦО микроРНК-128, -342 на фоне дополнительной верификации статистических методов исследования составила 69 %, что предполагает использование этих микроРНК в клинической практике.

## Заключение

Таким образом, результатом проведенного исследования является получение данных по уровням экспрессии микроРНК-21, -128 и -342 в контрольной группе. В качестве референтных эти данные можно использовать для оценки уровней микроРНК в группе пациентов с ГЦО. Показано, что уровень экспрессии проопухолевой микроРНК-21 значимо повышался при прогрессировании ГЦО и нормализовался при стабилизации опухолевого процесса. Однако при возникновении у пациентов сопутствующего лучевого церебрального поражения диагностическая значимость микроРНК-21 снижалась. Уровни экспрессии микроРНК-128 и -342 имели обратную корреляцию с прогрессированием ГЦО. Причем эти уровни были статистически значимы при исследовании как плазмы крови, так и слюны пациентов, что дает возможность валидации малоинвазивного мониторинга процессов эволюции глиом. Для увеличения клинической информативности разработанная панель планируется к расширению с добавлением как про-, так и антиопухолевых микроРНК.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018 Oct 1; 20(suppl\_4): iv1iv86. doi: 10.1093/neuonc/now131.
2. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология. Практическая онкология. 2018; 18(1): 103–114. [Matsko D.E., Matsko M.V., Imyaninov E.N. Neurooncology. Practical Oncology. 2018; 18(1): 103–114. (in Russian)]. doi: 10.31917/1801103.
3. Vartanian A., Singh S.K., Agnihotri S., Jalali S., Burrell K., Aldape K.D., Zadeh G. GBM's multifaceted landscape: highlighting regional and microenvironmental heterogeneity. *Neuro Oncol.* 2014 Sep; 16(9): 1167–75. doi: 10.1093/neuonc/nou035.
4. Карпашев А.В., Якубович Е.И. Генетические маркеры злокачественных глиом. Медицинский академический журнал. 2016; 3(3): 64–71. [Kartashev A.V., Yakubovich E.I. The genetic markers of malignant gliomas. *Medical Academic Journal.* 2016; 3(3): 64–71. (in Russian)].
5. Ostrom Q.T., Gittleman H., Xu J., Kromer C., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol.* 2016 Oct 1; 18(suppl\_5): v1v75. doi: 10.1093/neuonc/now207.
6. Okolie O., Bago J.R., Schmid R.S., Irvin D.M., Bash R.E., Miller C.R., Hingtgen S.D. Reactive astrocytes potentiate tumor aggressiveness in a murine glioma resection and recurrence model. *Neuro Oncol.* 2016 Dec; 18(12): 1622–1633. doi: 10.1093/neuonc/now117.
7. Franceschi S., Lessi F., Aretini P., Mazzanti C.M., Menicagli M., La Ferla M., De Gregorio V., Caramella D., Naccarato A.G., Bevilacqua G., Bonadio A.G., Pasqualetti F. Molecular portrait of a rare case of metastatic glioblastoma: somatic and germline mutations using whole-exome sequencing. *Neuro Oncol.* 2016 Feb; 18(2): 298–300. doi: 10.1093/neuonc/now314.
8. Mair D.B., Ames H.M., Li R. Mechanisms of invasion and motility of high-grade gliomas in the brain. *Mol Biol Cell.* 2018; 29(21): 2509–2515. doi: 10.1091/mbc.E18-02-0123.
9. Perazzoli G., Prados J., Ortiz R., Caba O., Cabeza L., Berdasco M., González B., Melguizo C. Temozolomide resistance in glioblastoma cell lines: implication of MGMT, MMR, P-Glycoprotein and CD133 expression. *PLoS One.* 2015 Oct 8; 10(10): e0140131. doi: 10.1371/journal.pone.0140131.
10. Zhang J., Li S., Li L., Li M., Guo C., Yao J., Mi S. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015 Feb; 13(1): 17–24. doi: 10.1016/j.gpb.2015.02.001.
11. Sarvazadeh M., Malekshahi Z.V., Razi E., Sharifi H., Moussavi N., Taghizadeh M. MicroRNA: A new player in response to therapy for

colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2019 Jun; 234(6): 8533–8540. doi: 10.1002/jcp.27806.

12. Gokulnath P., de Cristofaro T., Manipur I., Di Palma T., Soriano A.A., Guarracino M.R., Zannini M. Long Non-Coding RNA MAGI2-AS3 is a New Player with a Tumor Suppressive Role in High Grade Serous Ovarian Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2019 Dec 12; 11(12): pii: E2008. doi: 10.3390/cancers11122008.
13. He X.Y., Liao Y.D., Guo X.Q., Wang R., Xiao Z.Y., Wang Y.G. Prognostic role of microRNA-21 expression in brain tumors: a meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2016 Apr; 53(3): 1856–1861. doi: 10.1007/s12035-015-9140-3.
14. Chai C., Song L.J., Han S.Y., Li X.Q., Li M. MicroRNA-21 promotes glioma cell proliferation and inhibits senescence and apoptosis by targeting SPRY1 via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. *CNS Neurosci Ther.* 2018 May; 24(5): 369–380. doi: 10.1111/cns.12785.
15. Lin Y., Wu Z. MicroRNA-128 inhibits proliferation and invasion of glioma cells by targeting COX-2. *Gene.* 2018; 658: 63–69. doi: 10.1016/j.gene.2018.03.020.
16. Li M., Fu W., Wo L., Shu X., Liu F., Li C. miR-128 and its target genes in tumorigenesis and metastasis. *Exp Cell Res.* 2013 Dec 10; 319(20): 3059–64. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.07.031.
17. Lu X., Wang H., Su Z., Cai L., Li W. MicroRNA-342 inhibits the progression of glioma by directly targeting PAK4. *Oncol Rep.* 2017 Aug; 38(2): 1240–1250. doi: 10.3892/or.2017.5783.
18. Quintavalle C., Donnarumma E., Iaboni M., Roscigno G., Garofalo M., Romano G., Fiore D., De Marinis P., Croce C.M., Condorelli G. Effect of miR-21 and miR-30b/c on TRAIL-induced apoptosis in glioma cells. *Oncogene.* 2013 Aug 22; 32(34): 4001–8. doi: 10.1038/ncr.2012.410.
19. Wu N., Wu G.C., Hu R., Li M., Feng H. Ginsenoside Rh2 inhibits glioma cell proliferation by targeting microRNA-128. *Acta Pharmacol Sin.* 2011 Mar; 32(3): 345–53. doi: 10.1038/aps.2010.220.
20. Liu D.K., Wei Y.J., Guo Y., Wang J., Wang G.H. MiRNA-93 functions as an oncogene in glioma by directly targeting RBL2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018 Apr; 22(8): 2343–2350. doi: 10.26355/eurev.201804.14825.
21. Xiong W., Ran J., Jiang R., Guo P., Shi X., Li H., Lv X., Li J., Chen D. miRNA-320a inhibits glioma cell invasion and migration by directly targeting aquaporin 4. *Oncol Rep.* 2018 Apr; 39(4): 1939–1947. doi: 10.3892/or.2018.6274.
22. Sazanov A.A., Kiselyova E.V., Zakharenko A.A., Romanov M.N., Zaraysky M.I. Plasma and saliva miR-21 expression in colorectal cancer patients. *J Appl Genet.* 2017 May; 58(2): 231–237. doi: 10.1007/s13353-016-0379-9.
23. Rao X., Huang X., Zhou Z., Lin X. An improvement of the 2<sup>-</sup>(delta delta CT) method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostat Bioinform Biomath.* 2013 Aug; 3(3): 71–85.

Поступила/Received 06.05.2020  
Принята в печать/Accepted 19.05.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Селиверстов Роман Юрьевич**, кандидат медицинских наук, нейрохирург клиники, научный сотрудник лаборатории нейро-реабилитации, Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук; ассистент кафедры нейрохирургии им проф. А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ruslrv@mail.ru. AuthorID: (РИНЦ): 789767. ORCID: 0000-0002-9284-1119.

**Зарайский Михаил Игоревич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mzaraiski@yandex.ru. Researcher ID (WOS): N-4146-2015. Author ID (Scopus): 6506478421. ORCID: 0000-0002-7605-4369.

**Тюрин Роман Викторович**, заведующий нейрохирургическим отделением клиники, Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук; ассистент кафедры нейрохирургии и неврологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 814972. SPIN-код: 1430-1799.

**Нарышкин Александр Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 117602. SPIN-код 3742-4152.

**Валерко Виталий Геннадьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; нейрохирург, СПб ГБУЗ «Александровская больница» (г. Санкт-Петербург, Россия). AuthorID (РИНЦ): 1009526.

**Семиглазов Владислав Владимирович**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Россия). Researcher ID (WOS): AAH-9574-2020. Author ID (Scopus): 7006310596. ORCID: 0000-0002-8825-5221.

**Takahashi Chiaki**, профессор, руководитель отдела онкологии и молекулярной биологии, Научно-исследовательский институт рака, Университет Канадзава (Канадзава, Япония). Author ID (Scopus): 7103131053.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Селиверстов Роман Юрьевич**: сбор и обработка материала.

**Зарайский Михаил Игоревич**: разработка концепции научной работы.

**Тюрин Роман Викторович**: сбор и обработка материала, составление черновика рукописи.

**Нарышкин Александр Геннадьевич**: сбор и обработка материала.

**Валерко Виталий Геннадьевич**: статистическая обработка.

**Семиглазов Владислав Владимирович**: анализ научной работы.

**Takahashi Chiaki**: разработка концепции научной работы, анализ научной работы.

#### Финансирование

*Работа выполнена в ИМЧ РАН в рамках государственного задания Минобрнауки.*

#### Конфликт интересов

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

#### ABOUT THE AUTHORS

**Roman Yu. Seliverstov**, MD, PhD, Neurosurgeon, Researcher, Nuerorehabilitation Laboratory, N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences; Neurosurgery Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia). E-mail: rusrliv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9284-1119.

**Mikhail I. Zaraysky**, MD, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course of molecular medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): N-4146-2015. Author ID (Scopus): 6506478421. ORCID: 0000-0002-7605-4369.

**Roman V. Tyurin**, MD, Neurosurgeon, Head of Neurosurgery Department, N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences; Neurosurgery and Neurology Department of State University (St. Petersburg, Russia).

**Alexander G. Naryshkin**, MD, Professor, Neurosurgery Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia).

**Vitaliy G. Valerko**, MD, PhD, Neurosurgery Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Neurosurgeon, Aleksandrovskaya Hospital (St. Petersburg, Russia).

**Vladislav V. Semiglazov**, MD, DSc, Head of Oncology Department, Pavlov First St. Petersburg State Medical University (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): AAH-9574-2020. Author ID (Scopus): 7006310596. ORCID: 0000-0002-8825-5221.

**Ch. Takahashi**, Professor, Head of the Department of Oncology and Molecular Biology, Cancer Research Institute, Kanazawa University (Kanazawa, Japan).

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Roman Yu. Seliverstov**: data collection and analysis.

**Mikhail I. Zaraysky**: study design and concept.

**Roman V. Tyurin**: data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Alexander G. Naryshkin**: data collection and analysis.

**Vitaliy G. Valerko**: statistical data processing.

**Vladislav V. Semiglazov**: study supervision.

**Ch. Takahashi**: study concept, study supervision.

#### Funding

*The work was carried out at the IMCh RAS within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science.*

#### Conflict of interest

*The authors declare that they have no conflict of interest.*