

УДК 577.216.3:616.65-007.61:616.65-006.6  
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2023-11-3-98-107>



## Роль микроРНК в качестве молекулярно-биологических маркёров дифференциации доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы

© Залимхан М. Ахохов, Руслан С. Исмаилов, Михаил И. Коган

Ростовский государственный медицинский университет [Ростов-на-Дону, Россия]

### Аннотация

Диагностика и лечение рака предстательной железы (РПЖ) сопряжены с уровнем простатического специфического антигена (ПСА). Тем не менее некоторые заболевания предстательной железы, такие как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) или простатит, также могут влиять на уровень ПСА. Низкая специфичность и чувствительность ПСА приводит к «ненужной» биопсии предстательной железы, что безусловно делает этот диагностический метод спорным скрининговым тестом. Вследствие этого открытие новых, неинвазивных молекулярно-биологических маркёров необходимо для диагностики, лечения, наблюдения и прогноза пациентов с заболеваниями предстательной железы. Данный обзор направлен на оценку «полезности» микроРНК в качестве молекулярно-биологических маркёров ДГПЖ и дифференциации с РПЖ.

**Ключевые слова:** микроРНК; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; рак предстательной железы; симптомы нижних мочевых путей; простатический специфический антиген; молекулярно-биологические маркёры; рибонуклеиновая кислота; обзор литературы

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Вклад авторов:** З.М. Ахохов — концепция исследования, сбор данных, анализ данных, составление текста рукописи, научное редактирование; Р.С. Исмаилов — анализ данных, составление текста рукописи, научное редактирование; М.И. Коган — научное руководство, критический обзор, научное редактирование, финальное одобрение.

✉ **Корреспондирующий автор:** Залимхан Муаедович Ахохов; [zalimkhan@bk.ru](mailto:zalimkhan@bk.ru)

**Поступила в редакцию:** 13.07.2023. **Принята к публикации:** 12.09.2023. **Опубликована:** 26.09.2023.

**Для цитирования:** Ахохов З.М., Исмаилов Р.С., Коган М.И. Роль микроРНК в качестве молекулярно-биологических маркёров дифференциации доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2023;11(3):98-107. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-98-107.

## MicroRNAs as molecular biological markers of benign hyperplasia and prostate cancer differentiation

© Zalimkhan M. Akhokhov, Ruslan S. Ismailov, Mikhail I. Kogan

Rostov State Medical University [Rostov-on-Don, Russian Federation]

### Abstract

Diagnosis and treatment of prostate cancer (PCa) are associated with the serum level of prostate specific antigen (PSA). However, certain prostate diseases such as benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis can also affect PSA levels. The low specificity and sensitivity of PSA leads to a "unnecessary" prostate biopsy, which certainly makes this diagnostic method a controversial screening test. As a result, the discovery of new non-invasive molecular biological markers are necessary for the diagnosis, treatment, surveillance and prognosis of patients with diseases of prostate. This review aims to evaluate the "benefit" of miRNAs as molecular biological markers of BPH and PCa differentiation.

**Keywords:** miRNA; benign prostatic hyperplasia; prostate cancer; lower urinary tract symptoms; prostate specific antigen; molecular biological markers; ribonucleic acid; review

**Financing.** The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Authors' contribution:** Z.M. Akhokhov — research concept, data acquisition, data analysis, drafting the manuscript, scientific editing; R.S. Ismailov — data analysis, drafting the manuscript, scientific editing; M.I. Kogan — scientific guidance, critical review, scientific editing, final approval.

✉ **Corresponding author:** Zalimkhan M. Akhokhov; [zalimkhan@bk.ru](mailto:zalimkhan@bk.ru)

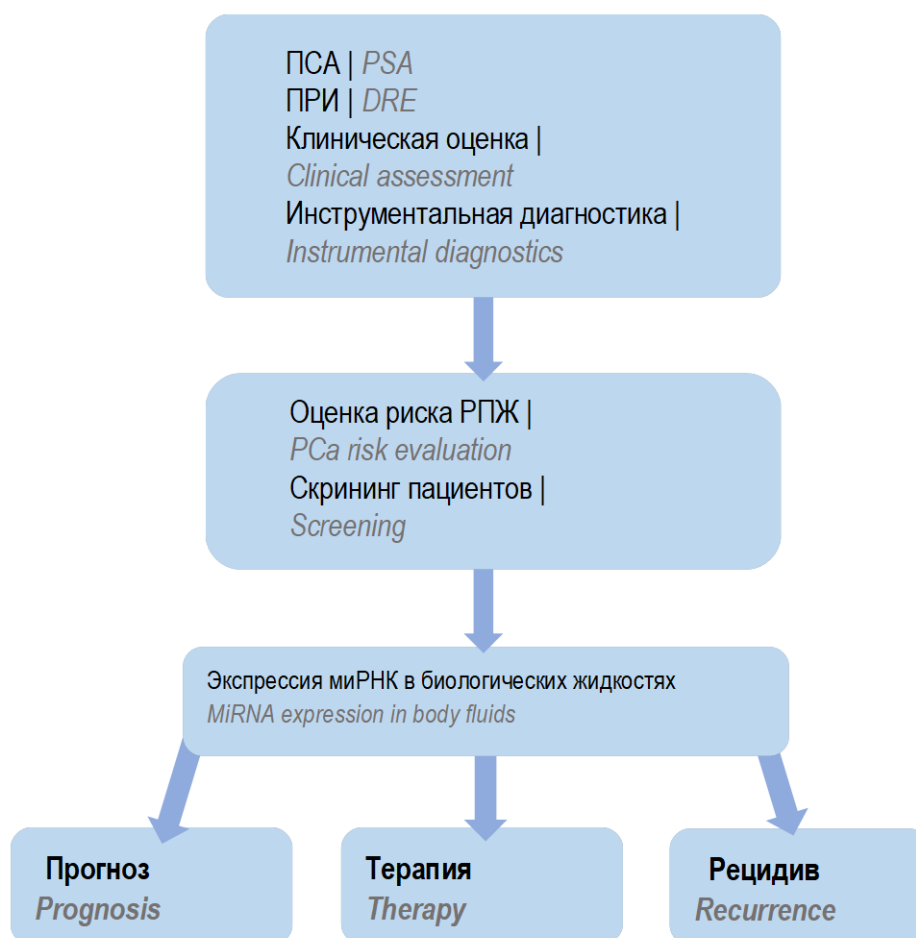
**Received:** 07/13/2023. **Accepted:** 09/12/2023. **Published:** 09/26/2023.

**For citation:** Akhokhov Z.M., Ismailov R.S., Kogan M.I. MicroRNAs as molecular biological markers of benign hyperplasia and prostate cancer differentiation. *Urology Herald*. 2023;11(3):98-107. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-3-98-107.

### Введение

Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ) — распространённое заболевание, влияющее на жизнь миллионов мужчин. ДГПЖ является частой причиной симптомов нижних мочевых путей (СНМП) у мужчин среднего и пожилого возраста [1]. В связи с ожидаемым увеличением продолжительности жизни мужчин, повышением осведомлённости, улучшением диагностики заболеваний, а также желанием улучшить качество жизни доля мужчин с диагнозом ДГПЖ/СНМП постепенно увеличивается [2]. В России более чем у 70% мужчин в возрасте старше 60 лет диагностируют ДГПЖ [3]. Недавние эпидемиологические исследования указывают на значительный рост глобальной заболеваемости ДГПЖ, при этом распространённость этого заболевания увеличилась на 105,70% с 1990 года по 2019 год [4]. Крупномасштабное проспективное когортное исследование продемонстрировало, что

частота возникновения и скорость прогрессирования СНМП очень высоки и резко возрастают с возрастом у мужчин [5]. Согласно недавним данным, ДГПЖ / СНМП не только влияет на повседневную жизнь и работу пациентов, но также связана с эректильной дисфункцией и психологическими расстройствами у пациентов, что, безусловно, приводит к снижению качества их жизни [6]. Несмотря на хорошую выявляемость, наличие множества методов консервативного и хирургического лечения ДГПЖ / СНМП, молекулярные и клеточные механизмы, включающие в себя стромальные и эпителиальные компоненты предстательной железы, которые приводят к ДГПЖ / СНМП, остаются во многом неясными. На сегодняшний день нет достоверных молекулярно-биологических маркеров, которые с точностью могут предсказать прогрессирующее развитие заболевания у людей молодого возраста. В последние годы постулируется влияние микроРНК



**Рисунок 1.** Схематический подход определения потенциальной роли миРНК у пациентов с РПЖ  
**Figure 1.** Representation of the potential relevance of miRNAs in PCa patients

(миРНК) на регуляцию урогенитальных заболеваний [7], что, безусловно, достигнуто благодаря быстрому темпу развития молекулярной биологии, который привёл к раскрытию новых форм рибонуклеиновой кислоты (РНК) — некодирующее семейство РНК (тРНК, мРНК, рРНК, мяРНК), включающее очень короткие некодирующие РНК, называемые «микроРНК» или «miRNA», которые представляют собой класс эндогенных некодирующих РНК длиной 17-25 нуклеотидов, участвующих в регуляции экспрессии генов, впервые открытых у *Caenorhabditis elegans*, описанных R.S. Lee et al. (1993) [8]. На сегодняшний день определено более 2000 миРНК, участвующих в регуляции примерно одной трети генома человека [9]. Это объясняется, с одной стороны, дерегуляцией клеточной экспрессии миРНК, отслеживаемой при различных патологических состояниях, характеризующейся увеличением или уменьшением экспрессии, а с другой — способностью клетки секретировать или высвобождать некоторые миРНК во внеклеточную среду, что объясняет их присутствие в биологических жидкостях и позволяет предположить, что циркулирующие миРНК могут представлять интерес как неинвазивные молекулярно-биологические маркёры [10] (рис. 1). В связи с этим цель обзора — рассмотреть и оценить данные, свидетельствующие о причастности миРНК к патогенезу ДГПЖ и РПЖ.

### Алгоритм литературного поиска

В основу написания литературного обзора принят анализ источников по базам электронных научных библиотек PubMed / MEDLINE, eLIBRARY. Поиск в базах данных проведен по следующим ключевым словам на английском языке и их аналогам на русском языке: “benign prostate hyperplasia and miRNA” или “benign prostate hyperplasia and microRNAs” или “miRNA” или “miR”, “RNA”. В ходе поиска источников выделены 42 публикации по теме литературного обзора за вычетом тезисов, малых наблюдений, дублирующих статей и конференций в течение 2004 – 2022 годов.

### Результаты

**Биогенез миРНК.** Биогенез миРНК у человека представляет собой двухэтапный процесс, при котором происходит как ядерное, так и последующее цитоплазма-

тическое расщепление, осуществляемое двумя эндонуклеазами рибонуклеазы III — Drosha и Dicer [11]. В основе начала биогенеза миРНК лежит процессинг транскриптов РНК-полимеразы II/III [12]. Половина всех идентифицированных миРНК является внутригенными и прогрессирует из интронов и экзонов генов, другая половина является межгенными и подвергается транскрипции независимо от гена-хозяина [13]. В случае, когда миРНК транскрипируется как один длинный транскрипт, называемый кластером, они считаются семейством [14]. Ген миРНК транскрипируется с образованием первичной миРНК (pri-miRNA), которая процессируется в предшественник миРНК (pre-miRNA) и затем дуплекс миРНК (miRNA:miRNA\*), которая в конечном итоге высвобождает зрелую миРНК [15]. Биогенез миРНК подразделяется на канонические и неканонические пути.

**Роль миРНК в патогенезе заболеваний предстательной железы.** В систематическом обзоре J.W. Catto et al. (2011) оценили связь миРНК с раком предстательной железы, почек и мочевого пузыря. Авторы установили, что миРНК являются важными модуляторами урологического рака и поэтому могут служить биомаркерами или новыми терапевтическими мишенями [7]. Накоплено много данных о том, что абберрантная экспрессия миРНК, подтверждает её участие в патофизиологии рака предстательной железы (РПЖ). F. Linda et al. (2016) в систематическом обзоре продемонстрировали, что миРНК обладают потенциалом в качестве новых биомаркеров, которые могут помочь в лечении рака предстательной железы [16]. F. Greco et al. (2019) проанализировали и оценили данные, свидетельствующие о причастности миРНК к патогенезу ДГПЖ. В систематическом обзоре и метаанализе был проведён поиск в базах данных PubMed и Embase с использованием терминов «доброкачественная гипертрофия предстательной железы и микроРНК» или («доброкачественная гипертрофия предстательной железы и микроРНК» или «микроРНК» или «миР»). Шестьдесят четыре миРНК из 37 отобранных статей были ранжированы в соответствии со значениями  $p$  ( $p \leq 0,05$ ). Во избежание ложноположительных результатов была проведена коррекция Benjamini-Hochberg значений « $p$ ». Применение метода ранговой агре-

гации определило, что миРНК-221 в значительной степени связана с ДГПЖ ( $p = 0,013$ ). Величина эффекта (ES) рассчитана для исследований с данными миРНК-221 для получения оценки общей ES и её доверительного интервала. ES для миРНК-221 измерили по стандартизированной средней разнице, полученной путём деления разницы в средней экспрессии гена между группами РПЖ и ДГПЖ на объединённую оценку стандартного отклонения. Систематическую ошибку публикации семи включённых исследований оценили с помощью графика воронки и критерия Эггера, она обнаружена в общем анализе семи исследований ( $p < 0,01$ ). Авторы пришли к выводу о том, что миРНК-221 потенциально может использоваться как биомаркер, а также как новая мишень для ранней диагностики и терапии ДГПЖ [17].

**миРНК в крови.** Е. Sharova et al. (2016) в своём исследовании проанализировали уровни циркулирующих миРНК у пациентов с повышенным уровнем ПСА, у которых при биопсии диагностирован либо локализованный РПЖ ( $n = 36$ ), либо доброкачественная гиперплазия предстательной железы ( $n = 31$ ). Установлено, что соотношения миРНК-106а/миРНК-130b и миРНК-106а/миРНК-223 значительно различаются между группами с положительной биопсией РПЖ и ДГПЖ ( $p < 0,0001$ ). Оба соотношения миРНК высокочувствительны и более специфичны, чем ПСА, при дифференциации локализованного РПЖ от ДГПЖ. Авторы пришли к выводу о том, что тестирование циркулирующих в плазме соотношений миРНК-106а/миРНК-130b и миРНК-106а/миРНК-223 может избавить от потребности биопсии предстательной железы, тем самым снизить затраты, а так же является возможным для крупномасштабного скрининга, поскольку требует измерения только трёх миРНК [18]. А. Paziewska et al. (2018) при анализе секвенирования транскриптома миРНК выявили несколько миРНК-кандидатов для диагностики РПЖ. Их результаты предполагают, что некоторые из выбранных миРНК могут различать незлокачественные и злокачественные простаты, даже если в исследуемом образце отсутствуют опухолевые клетки [19]. G. Al-Kafaji et al. (2018) оценили эффективность четырёх миРНК, связанных с РПЖ. В исследование было включено 100 человек: 35 больных

с локализованным РПЖ, 35 больных с ДГПЖ и 30 здоровых лиц. Пациентов с РПЖ классифицировали в зависимости от стадии опухоли (T), уровня ПСА и индекса Gleason (Gleason score, GS) в группах низкого (T — 1/2, ПСА  $< 10$  нг/мл и/или GS  $\leq 7$ ) и высокого риска (T — 3/4, ПСА  $> 20$  нг/мл и/или GS  $\geq 8$ ). Для оценки экспрессии миРНК в образцах периферической крови использовали количественную полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией. Снижение экспрессии миРНК-15а, миРНК-126, миРНК-192 и миРНК-377 наблюдали у пациентов с РПЖ по сравнению с пациентами с ДГПЖ и здоровыми субъектами. Кроме того, экспрессия миРНК была ниже у пациентов с РПЖ высокого риска, чем у пациентов с РПЖ низкого риска. Экспрессии миРНК-15а, миРНК-126, миРНК-192 и миРНК-377 значимо и независимо были связаны с РПЖ. Авторы пришли к выводу о том, что экспрессия миРНК в крови — многообещающий неинвазивный биомаркер для раннего выявления локализованного РПЖ и стратификации риска РПЖ [20]. G. Cochetti et al. (2016) исследовали 23 миРНК, принадлежащих к семействам let-7 (let-7c, let-7e и let-7i), миРНК-26 (миРНК-26а-5p, миРНК-26b-5p), миРНК из кластеров 17 (миРНК-24-3p, миРНК-23b-3p, миРНК-27b-3p), 7 (миРНК-106а-5p, миРНК-20b-5p, миРНК-18b-5p, миРНК-19b-2-5p, миРНК-363-3p), 80 (миРНК-497, миРНК-195), 35 (миРНК-25-3p), 42 (миРНК-30c-5p), миРНК-622, миРНК-874-3p, миРНК-346, миРНК-940 в сыворотке крови с помощью ПЦР в реальном времени у пациентов с РПЖ ( $n=64$ ) и ДГПЖ ( $n=60$ ) до оперативного лечения. Исследование показало, что let-7c, let-7e, let-7i, миРНК-26а-5p, миРНК-26b-5p, миРНК-18b-5p и миРНК-25-3p способны дифференцировать пациентов с РПЖ от больных с ДГПЖ. миРНК-25-3p и миРНК-18b-5p продемонстрировали самую высокую чувствительность и специфичность для прогнозирования РПЖ. Комбинация этих двух микроРНК улучшила общую чувствительность. Кроме того, была установлена достоверная корреляция ( $p < 0,05$ ) между уровнями экспрессии миРНК и GS. Экспрессия миРНК-363-3p, миРНК-26а-5p, миРНК-26b-5p, миРНК-106а-5p, миРНК-18b-5p, миРНК-25-3p и let-7i снижалась с увеличением злокачественности. Это исследование подтвердило, что сывороточные миРНК являются надежными кан-



дидатами для разработки минимально инвазивных биомаркеров для диагностики и прогнозирования РПЖ, особенно в тех случаях, когда ПСА действует как «дефектный» маркер [21]. Y. Dülgeroğlu et al. (2020) в своём исследовании установили диагностическую ценность уровней экспрессии миРНК-223-3р и миРНК-223-5р в сыворотке у пациентов с ДГПЖ, хроническим простатитом (ХП) и РПЖ. Образцы сыворотки были взяты у 68 пациентов (ДГПЖ-п-25, ХП-п-10, РПЖ-п-33). Уровни экспрессии миРНК-223-3р и миРНК-223-5р измерили в сыворотке с помощью qRT-PCR. Уровни миРНК-223-3р и миРНК-223-5р в сыворотке оказались снижены в группах РПЖ и ХП по сравнению с группой ДГПЖ. Статистически значимой разницы между группами РПЖ и ХП не было. Чувствительность и специфичность миРНК-223-3р и миРНК-223-5р и их комбинации были рассчитаны как 88% и 88%; 86% и 79%; 93% и 92% в группах ДГПЖ, РПЖ и ХП соответственно. Авторы пришли к выводу, что миРНК-223-3р и миРНК-223-5р и их комбинация могут быть хорошими биомаркерами - кандидатами для диагностики РПЖ. Кроме того, наблюдение сходных уровней миРНК-223-3р и миРНК-223-5р в сыворотке в группах ХП и РПЖ позволило предположить, что миРНК-223 может играть роль в развитии рака предстательной железы, вызванного хроническим воспалением [22]. E.N. Knyazev et al. (2015) анализировали профили экспрессии генов циркулирующих миРНК в плазме периферической крови с помощью Gene Chip miRNA 4.0 Array (Affymetrix) больных РПЖ (n=152) и ДГПЖ (n=40). Было установлено, что при РПЖ наблюдается значительное увеличение экспрессии миРНК hsa-miR-619-5р и hsa-miR-1184, а также значительное снижение экспрессии миРНК hsalet-7b-5р и hsalet-7c-5р [23]. W. Jin et al. (2020) исследовали циркулирующие в сыворотке миРНК в качестве неинвазивного биомаркера у пациентов с РПЖ (n = 31) и ДГПЖ (n = 31). RT-qPCR использовали для количественного определения уровней экспрессии 10 миРНК (миРНК-18а, миРНК-34а, миРНК-106b, миРНК-183, миРНК-200а, миРНК-301а, миРНК-141, миРНК-182, миРНК-200b и миРНК-375) в сыворотке. Было установлено значительное увеличение относительных коэффициентов экспрессии миРНК-141, миРНК-182, миРНК-200b и миРНК-375

(в 1,89, 2,09, 2,41, 2,27 раза соответственно) в группе РПЖ при сравнении с группой ДГПЖ. Наблюдалась корреляция между общим ПСА и относительными уровнями миРНК-141, миРНК-182, миРНК-200b и миРНК-375, а также GS и уровнями экспрессии миРНК-200b. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты указывают на потенциальную роль циркулирующих миРНК в качестве эффективных биомаркеров дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ [24]. H. Wang et al. (2022) в проспективном исследовании с участием пациентов с РПЖ (n = 50) и ДГПЖ (n = 56) провели анализ диагностической ценности ПСА в сочетании с экспрессией миРНК-149 в сыворотке. Для оценки экспрессии миРНК-149 авторы применили количественную флуоресцентную ПЦР в реальном времени. С помощью биоинформатического анализа изучили экспрессию hsa-miR-149 при РПЖ в базе данных The Cancer Genome Atlas (TCGA). Анализ Kaplan-Meier использовали для оценки прогностического значения. Уровень экспрессии миРНК-149 в группе РПЖ был значительно выше, чем в группе ДГПЖ ( $p < 0,05$ ). Уровень ПСА в группе РПЖ также был значительно выше, чем в группе ДГПЖ ( $p < 0,05$ ). Результаты анализа выживаемости показали, что пациенты с высокой экспрессией hsa-miR-149 имели лучший прогноз. Кроме того, патологическая N-стадия РПЖ коррелировала с уровнем экспрессии hsa-miR-149 ( $p = 0,002$ ). Согласно анализу ROC-кривой, область под кривой составила 0,653, 95% ДИ: 0,576 – 0,730. Авторы пришли к выводу, что высокая экспрессия миРНК-149 в сыворотке крови связана с РПЖ. Хотя комбинированный ПСА не улучшил диагностическую эффективность, миРНК-149 обладала высокой специфичностью в диагностике РПЖ. миРНК-149 может быть новым маркером для ранней диагностики и оценки прогноза РПЖ [25]. D. Coradduzza et al. (2022) исследовали циркулирующие уровни миРНК-145, миРНК-148 и миРНК-185 в плазме в качестве молекулярных биомаркеров, позволяющих дифференцировать пациентов с ДГПЖ (n=170), предраковыми поражениями и РПЖ. Тотальную РНК выделили из плазмы, для анализа экспрессии миРНК-145, миРНК-148 и миРНК-185 в плазме использовали TaqMan (зонды гидролиза, разработанные для повышения специфичности количе-

ственной ПЦР). Первым этапом была оценена дифференциальная экспрессия миРНК среди групп пациентов. Затем уровни миРНК были объединены с результатами клинической оценки, включая результаты инвазивных тестов с использованием многофакторного анализа для изучения их способности различать группы пациентов. Авторы установили, что миРНК является многообещающим молекулярным инструментом для клинического ведения пациентов из группы риска [26]. I. Abramovic et al. (2021) в проспективном исследовании с участием 123 пациентов, которым была назначена биопсия предстательной железы из-за клинического подозрения на РПЖ, определили уровни экспрессии эпигенетических биомаркеров в жидких биоптатах. Абсолютная экспрессия миРНК-375-3р, миРНК-182-5р, миРНК-21-5р и миРНК-148а-3р была количественно определена в плазме крови и семенной плазме 65 пациентов с РПЖ и 58 пациентов с ДГПЖ с помощью цифровой капельной ПЦР. Чувствительность и специфичность миРНК определили с помощью анализа кривой ROC. Более высокая экспрессия миРНК-182-5р и миРНК-375-3р в плазме крови больных РПЖ была статистически значимой по сравнению с ДГПЖ ( $p = 0,0363$  и  $0,0226$  соответственно). Их комбинация достигла специфичности 90,2% для прогнозирования положительных или отрицательных результатов биопсии, в то время как отсечка ПСА 4 мкг/л выполнялась со специфичностью только 1,7%. В семенной плазме миРНК-375-3р, миРНК-182-5р и миРНК-21-5р показали статистически значимо более высокую экспрессию у пациентов с РПЖ с уровнем ПСА  $> 10$  мкг/л по сравнению с пациентами с уровнем ПСА  $\leq 10$  мкг/л. Авторы пришли к выводу, что миРНК-182-5р и миРНК-375-3р в плазме крови демонстрируют более высокую эффективность, чем ПСА, в дифференцировке РПЖ и ДГПЖ. Семенная плазма требует дальнейшего изучения, поскольку она представляет собой очевидный источник для идентификации биомаркеров РПЖ [27].

**миРНК в моче.** S.J. Yun et al. (2015) провели крупное проспективное исследование с анализом 1052 образцов мочи, 150 образцов сыворотки и 150 образцов ткани предстательной железы у пациентов с РПЖ и ДГПЖ. Анализ микрочипов миРНК на основе мочи выявил наличие дифференци-

ально экспрессируемых в моче миРНК у пациентов с РПЖ, что было дополнительно подтверждено в трёх независимых когортах РПЖ при использовании количественного анализа полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [28]. Kang et al. (2022) оценили экспрессию миРНК в моче с помощью ПЦР в реальном времени у пациентов с ДГПЖ ( $n = 53$ ) и РПЖ ( $n = 63$ ). Соотношение экспрессии миРНК рассчитали с использованием миРНК с повышенной экспрессией (hsv2-miR-H9) в качестве числителя и миРНК с пониженной экспрессией (hsa-miR-3659) в качестве знаменателя. Соотношение miR-H9 и miR-3659 в моче оказалось значительно выше при РПЖ, чем в контрольной группе ДГПЖ ( $p < 0,001$ ). Диагностическая точность коэффициента экспрессии миРНК в моче была сопоставима с таковой для ПСА ( $p = 0,287$ ). Площадь под кривой коэффициента экспрессии миРНК в моче составила 0,862, а площадь под кривой для ПСА — 0,642 в «серой зоне ПСА» (3 – 10 нг/мл), (сравнение кривых ROC,  $p = 0,034$ ). Использование коэффициента экспрессии миРНК в моче предотвратило бы 70,6% биопсий простаты, однако 28,6% случаев РПЖ можно было пропустить у пациентов в серой зоне ПСА. Авторы установили, что отношение экспрессии miR-H9 в моче к miR-3659 — важный неинвазивный биомаркер для диагностики РПЖ, особенно у пациентов в «серой зоне» ПСА [29]. Y.J. Byun et al. (2021) в ретроспективном исследовании проанализировали 83 образца мочи у пациентов с РПЖ ( $n = 44$ ) и ДГПЖ ( $n = 39$ ) на экспрессию миРНК с помощью ПЦР в реальном времени. Было установлено, что отношение экспрессии миРНК-1913 в моче к miРНК-3659 значительно выше при РПЖ, чем при ДГПЖ ( $p = 0,002$ ). Авторы пришли к выводу о том, что соотношение экспрессии миРНК-1913 и miРНК-3659 в моче увеличено при РПЖ и может служить полезным дополнительным биомаркером к ПСА для диагностики РПЖ, особенно у пациентов в серой зоне ПСА [30].

**миРНК в секрете предстательной железы.** E. Guzel E. et al. (2015) в своём исследовании сравнили профили экспрессии миРНК в секрете предстательной железы у пациентов с РПЖ и ДГПЖ. Авторы пришли к выводу, что экспрессия миРНК-133b, miРНК-221 и miРНК-361-3р значительно снижены, а экспрессия miРНК-203 значи-

тельно повышена в образцах секрета предстательной железы при РПЖ, что может служить новыми биомаркерами для прогнозирования прогрессирования РПЖ [31].

#### **миРНК в ткани предстательной железы.**

J.G.V. Bernardes et al. (2022) в аналитическом ретроспективном исследовании проанализировали 84 образца тканей ДГПЖ ( $n = 41$ ) и РПЖ ( $n = 43$ ). Уровни экспрессии миРНК (27a-3p, 124, 130a, 488-3p и 506) были количественно определены с использованием TaqMan, AR (андрогеновый рецептор) измерили с помощью вестерн-блоттинга. Установили, что уровни экспрессии миРНК 124, 130a, 488-3p и 506 выше в образцах ткани ДГПЖ. В случае РПЖ наблюдались более высокие уровни экспрессии миРНК 27a-3p и AR. Авторы пришли к выводу, что в будущем эти миРНК могут быть протестированы в качестве маркеров рака простаты на сывороточном уровне. Относительная экспрессия AR оказалась на 20% выше у пациентов с РПЖ, что позволило предположить его использование в качестве биомаркера злокачественных новообразований предстательной железы [32].

#### **Обсуждение**

ДГПЖ — это возраст-ассоциированное состояние, которое неопасно для жизни, тем не менее его потенциально прогрессирующий характер оказывает негативное влияние на качество жизни мужчин, повседневную активность и общее состояние здоровья, что может определять необходимость пожизненной медикаментозной терапии или последующего хирургического лечения [33]. ДГПЖ имеет большие социальные последствия, которые выходят за пределы больного, так как партнерши мужчин с ДГПЖ также имеют значительное ухудшение жизни, связанное с состоянием их мужа [34]. В дополнение к клиническим и социальным последствиям фармакологического и хирургического лечения ДГПЖ необходимо учитывать также экономические затраты, связанные с этим заболеванием. Перечисленные клинические, социальные и экономические проблемы, связанные с прогрессирующим характером ДГПЖ, должны быть решены путём улучшения понимания молекулярных и клеточных механизмов, включающих стромальные и эпителиальные компоненты предстательной железы, приводящие к ДГПЖ. В последние

годы возрастает интерес к кодификации миРНК для разработки методов лечения урологических заболеваний.

Каждая миРНК модулирует экспрессию нескольких матричных РНК (мРНК), и каждая мРНК может быть нацелена на несколько различных миРНК с участием почти во всех ключевых клеточных процессах, таких как пролиферация, дифференцировка, миграция, апоптоз [16].

В растущем объёме литературы исследуется потенциальное использование миРНК в качестве биомаркеров для диагностики, прогноза и терапии рака [35], в том числе при РПЖ [36 – 38], продемонстрирована связь уровней экспрессии миРНК с клинико-патологическими параметрами [39 – 41]. Уровни экспрессии специфических миРНК в образцах ткани предстательной железы могут быть использованы для выявления РПЖ, предсказания прогноза рака и мониторинга его эволюции, а также в качестве маркеров для выбора терапии и ответа [16].

Литературные данные демонстрируют, что РПЖ связан с предшествующей ДГПЖ. Скорость роста ДГПЖ является прогностическим фактором развития РПЖ: быстро-растущая ДГПЖ связана с повышенным риском развития РПЖ и повышенной вероятностью того, что такой рак будет иметь высокую стадию или степень [42]. Учитывая патологические связи между ДГПЖ и РПЖ, Greco et al. (2019) предположили, что миРНК, экспрессируемые при РПЖ, также могут присутствовать у пациентов с ДГПЖ. В систематическом обзоре литературы авторы рассмотрели все исследования, посвящённые миРНК при РПЖ, в которых в качестве контрольной группы участвовали пациенты с ДГПЖ. Ранжированные списки миРНК, полученные для каждого исследования, были объединены в рейтинг одного гена и проанализированы с использованием метода ранговой агрегации, который подтвердил, что миРНК-221 является единственной миРНК, значимо связанной с ДГПЖ ( $p = 0,013$ ) [17].

#### **Заключение**

Обзор литературы подчёркивает ценность миРНК в качестве потенциального биомаркера ДГПЖ с диагностическим, лечебным и прогностическим ресурсом, но ДГПЖ/РПЖ являются многофакторными заболеваниями, патофизиология которых



до сих пор полностью не изучена. Идентификация новых, высокоспецифичных молекулярно-биологических маркёров ДГПЖ/РПЖ необходима, так как ПСА обладает низкой специфичностью и чувствительностью, что может привести к «не-нужной» биопсии предстательной железы. миРНК — новый класс биомаркеров РПЖ, способных помочь в раннем выявлении РПЖ. Их присутствие в биологических жидкостях считается перспективным методом диагностики РПЖ, так как он неинвазивный. Однако с учётом того, что стандарт-

ные стратегии в отношении дизайна исследований и сбора образцов биологического материала отсутствуют, эффективность таких биомаркеров остаётся сложной и спорной. миРНК могут быть использованы как биомаркеры, так и новые мишени для ранней диагностики и терапии ДГПЖ/РПЖ, необходимы дальнейшие исследования, основанные на стандартизированных процедурах и больших размерах выборки, чтобы подтвердить пригодность миРНК как диагностического инструмента для ДГПЖ / РПЖ.

### Список литературы | References

1. Li J, Shi Q, Bai Y, Pu C, Tang Y, Yuan H, Wu Y, Wei Q, Han P. Efficacy and safety of muscarinic antagonists as add-on therapy for male lower urinary tract symptoms. *Sci Rep*. 2014;4:3948. DOI: 10.1038/srep03948
2. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):289-97. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.04.001
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Никушина А.А. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008-2017 гг. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(2):4-13. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Nikushina A.A. Prostate diseases in the Russian Federation: data registry 2008-2017. *Experimental clinical and urology*. 2019;(2):4-13. (In Russian) DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-4-12.
4. Zhu C, Wang DQ, Zi H, Huang Q, Gu JM, Li LY, Guo XP, Li F, Fang C, Li XD, Zeng XT. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019. *Mil Med Res*. 2021;8(1):64. DOI: 10.1186/s40779-021-00359-8
5. Platz EA, Joshu CE, Mondul AM, Peskoe SB, Willett WC, Giovannucci E. Incidence and progression of lower urinary tract symptoms in a large prospective cohort of United States men. *J Urol*. 2012;188(2):496-501. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.125
6. Garg A, Bansal S, Saha S, Kumar A. Study of correlation of urodynamic profile with symptom scoring and ultrasonographic parameters in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(1):215-220. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_698\_19
7. Catto JW, Alcaraz A, Bjartell AS, De Vere White R, Evans CP, Fussell S, Hamdy FC, Kallioniemi O, Mengual L, Schlomm T, Visakorpi T. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2011;59(5):671-81. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.044
8. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843-54. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
9. McGuire A, Brown JA, Kerin MJ. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;34(1):145-55. DOI: 10.1007/s10555-015-9551-7
10. Гареев И.Ф., Бейлерли О.А. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры: какие перспективы? Профилактическая медицина. 2018;21(6):142-150. Gareev IF, Beylerli OA. Circulating microRNAs as biomarkers: what are perspectives? *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(6):142-150. (In Russ.) DOI: 10.17116/profmed201821061142
11. Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature*. 2004;432(7014):231-5. DOI: 10.1038/nature03049
12. Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Mol Cell*. 2016;64(2):320-333. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.004
13. de Rie D, Abugessaisa I, Alam T, Arner E, Arner P, Ashoor H, Åström G, Babina M, Bertin N, Burroughs AM, Carlisle AJ, Daub CO, Detmar M, Deviatiarov R, Fort A, Gebhard C, Goldowitz D, Guhl S, Ha TJ, Harshbarger J, Hasegawa A, Hashimoto K, Herlyn M, Heutink P, Hitchens KJ, Hon CC, Huang E, Ishizu Y, Kai C, Kasukawa T, Klinken P, Lassmann T, Lecellier CH, Lee W, Lizio M, Makeev V, Mathelier A, Medvedeva YA, Meijert N, Mungall CJ, Noma S, Ohshima M, Okada-Hatakeyama M, Persson H, Rizzu P, Roudnicki F, Sætrom P, Sato H, Severin J, Shin JW, Swoboda RK, Tarui H, Toyoda H, Vitting-Seerup K, Winteringham L, Yamaguchi Y, Yasuzawa K, Yoneda M, Yumoto N, Zabierowski S, Zhang PG, Wells CA, Summers KM, Kawaji H, Sandelin A, Rehli M; FANTOM Consortium; Hayashizaki Y, Carninci P, Forrest ARR, de Hoon MJL. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse. *Nat Biotechnol*. 2017;35(9):872-878. DOI: 10.1038/nbt.3947
14. Tanzer A, Stadler PF. Molecular evolution of a microRNA cluster. *J Mol Biol*. 2004;339(2):327-35. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.03.065
15. Bartel DP, Chen CZ. Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs. *Nat Rev Genet*. 2004;5(5):396-400. DOI: 10.1038/nrg1328
16. Fabris L, Ceder Y, Chinnaiyan AM, Jenster GW, Sorensen KD, Tomlins S, Visakorpi T, Calin GA. The Potential of MicroRNAs as Prostate Cancer Biomarkers. *Eur Urol*. 2016;70(2):312-22. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.054



17. Greco F, Infrerera A, La Rocca R, Navarra M, Casciaro M, Grosso G, Gangemi S, Ficarra V, Mirone V. The Potential Role of MicroRNAs as Biomarkers in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2019;5(3):497-507. DOI: 10.1016/j.euf.2018.01.008
18. Sharova E, Grassi A, Marcer A, Ruggero K, Pinto F, Bassi P, Zanolello P, Zattoni F, D'Agostino DM, Iafrate M, Ciminale V. A circulating miRNA assay as a first-line test for prostate cancer screening. *Br J Cancer*. 2016;114(12):1362-6. DOI: 10.1038/bjc.2016.151
19. Paziewska A, Mikula M, Dabrowska M, Kulecka M, Goryca K, Antoniewicz A, Dobruch J, Borowka A, Rutkowski P, Ostrowski J. Candidate diagnostic miRNAs that can detect cancer in prostate biopsy. *Prostate*. 2018;78(3):178-185. DOI: 10.1002/pros.23427
20. Al-Kafaji G, Said HM, Alam MA, Al Naieb ZT. Blood-based microRNAs as diagnostic biomarkers to discriminate localized prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and allow cancer-risk stratification. *Oncol Lett*. 2018;16(1):1357-1365. DOI: 10.3892/ol.2018.8778
21. Cochetti G, Poli G, Guelfi G, Boni A, Egidi MG, Mearini E. Different levels of serum microRNAs in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: evaluation of potential diagnostic and prognostic role. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7545-7553. DOI: 10.2147/OTT.S119027
22. Dülgeroğlu Y, Eroğlu O. Serum Levels of miR-223-3p and miR-223-5p in Prostate Diseases. *Microna*. 2020;9(4):303-309. DOI: 10.2174/2211536609666201106090458
23. Knyazev EN, Fomicheva KA, Mikhailenko DS, Nyushko KM, Samatov TR, Alekseev BY, Shkurnikov MY. Plasma Levels of hsa-miR-619-5p and hsa-miR-1184 Differ in Prostatic Benign Hyperplasia and Cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2016;161(1):108-11. DOI: 10.1007/s10517-016-3357-7
24. Jin W, Fei X, Wang X, Chen F, Song Y. Circulating miRNAs as Biomarkers for Prostate Cancer Diagnosis in Subjects with Benign Prostatic Hyperplasia. *J Immunol Res*. 2020;2020:5873056. DOI: 10.1155/2020/5873056
25. Wang H, Yang L, Mi Y, Wang Y, Ma C, Zhao J, Liu P, Gao Y, Li P. Diagnostic Value of Prostate-Specific Antigen Combined with Plasma miRNA-149 Expression in Patients with Prostate Cancer Based on Experimental Data and Bioinformatics. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022;2022:6094409. DOI: 10.1155/2022/6094409
26. Coradduzza D, Solinas T, Balzano F, Culeddu N, Rossi N, Cruciani S, Azara E, Maioli M, Zinellu A, De Miglio MR, Madonia M, Falchi M, Carru C. miRNAs as Molecular Biomarkers for Prostate Cancer. *J Mol Diagn*. 2022;24(11):1171-1180. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2022.05.005
27. Abramovic I, Vrhovec B, Skara L, Vrtaric A, Nikolac Gabaj N, Kulis T, Stimac G, Ljiljak D, Ruzic B, Kastelan Z, Kruslin B, Bulic-Jakus F, Ulapec M, Katusic-Bojanac A, Sincic N. MiR-182-5p and miR-375-3p Have Higher Performance Than PSA in Discriminating Prostate Cancer from Benign Prostate Hyperplasia. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2068. DOI: 10.3390/cancers13092068
28. Yun SJ, Jeong P, Kang HW, Kim YH, Kim EA, Yan C, Choi YK, Kim D, Kim JM, Kim SK, Kim SY, Kim ST, Kim WT, Lee OJ, Koh GY, Moon SK, Kim IY, Kim J, Choi YH, Kim WJ. Urinary MicroRNAs of Prostate Cancer: Virus-Encoded hsv1-miRH18 and hsv2-miR-H9-5p Could Be Valuable Diagnostic Markers. *Int Neurourol J*. 2015;19(2):74-84. DOI: 10.5213/inj.2015.19.2.74
29. Kang HW, Byun YJ, Moon SM, Kim K, Piao XM, Zheng CM, Moon SK, Choi YH, Kim WT, Kim YJ, Lee SC, Yun SJ, Kim WJ. Urinary hsv2-miR-H9 to hsa-miR-3659 ratio is an effective marker for discriminating prostate cancer from benign prostate hyperplasia in patients within the prostate-specific antigen grey zone. *Investig Clin Urol*. 2022;63(2):238-244. DOI: 10.4111/icu.20210493
30. Byun YJ, Piao XM, Jeong P, Kang HW, Seo SP, Moon SK, Lee JY, Choi YH, Lee HY, Kim WT, Lee SC, Cha EJ, Yun SJ, Kim WJ. Urinary microRNA-1913 to microRNA-3659 expression ratio as a non-invasive diagnostic biomarker for prostate cancer. *Investig Clin Urol*. 2021;62(3):340-348. DOI: 10.4111/icu.20200488
31. Guzel E, Karatas OF, Semercioz A, Ekici S, Aykan S, Yentur S, Creighton CJ, Ittmann M, Ozen M. Identification of microRNAs differentially expressed in prostatic secretions of patients with prostate cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(4):875-9. DOI: 10.1002/ijc.29054
32. Bernardes JGB, Fernandes MR, Rodrigues JCG, Vinagre LWMS, Pastana LF, Dobbin EAF, Medeiros JAG, Dias Junior LB, Bernardes GM, Bernardes IMM, Santos NPCD, Demachki S, Burbano RMR. Association of Androgenic Regulation and MicroRNAs in Acinar Adenocarcinoma of Prostate. *Genes (Basel)*. 2022;13(4):622. DOI: 10.3390/genes13040622
33. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, McVary KT, Mirone V, Porst H, Roehrborn CG. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2011;60(4):809-25. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.037
34. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. *BJU Int*. 2015;115(4):508-19. DOI: 10.1111/bju.12745
35. Cho WC. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(8):1273-81. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.12.014
36. Kim WT, Kim WJ. MicroRNAs in prostate cancer. *Prostate Int*. 2013;1(1):3-9. DOI: 10.12954/PI.12011
37. Плевако Д.С., Князева М.С., Сидина Е.И., Беркут М.В., Рева С.А., Толмачев С.С., Артемьева А.С., Носов А.К., Малек А.В. Влияние таксанов на экспрессию miR-106 и miR-200c клетками рака предстательной железы in vivo и in vitro. *Вестник урологии*. 2022;10(4):98-108. Plevako D.S., Knyazeva M.S., Sidina E.I., Berkut M.V., Reva S.A., Tolmachev S.S., Artemyeva A.S., Nosov A.K., Malek A.V. Effect of taxanes on the miR-106 and miR-200c expression in prostate cancer cells in vivo and in vitro. *Urology Herald*. 2022;10(4):98-108. (In Russian) DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-98-108
38. Старцев В.Ю., Шпот Е.В., Караев Д.К., Кривоносов Д.И. Выявление рака предстательной железы у мужчин молодого и среднего возрастов. *Вестник урологии*. 2022;10(1):110-120. Startsev V.Yu., Shpot E.V., Karaev D.K., Krivonosov D.I. Opportunities for early detection of prostate cancer in young and middle-aged men. *Urology Herald*. 2022;10(1):110-

120. (In Russian)  
DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-110-120
39. Song C, Chen H, Wang T, Zhang W, Ru G, Lang J. Expression profile analysis of microRNAs in prostate cancer by next-generation sequencing. *Prostate*. 2015;75(5):500-16. DOI: 10.1002/pros.22936
40. Fang YX, Gao WQ. Roles of microRNAs during prostatic tumorigenesis and tumor progression. *Oncogene*. 2014;33(2):135-47. DOI: 10.1038/onc.2013.54
41. Kristensen H, Haldrup C, Strand S, Mundbjerg K, Mortensen MM, Thorsen K, Ostensfeld MS, Wild PJ, Arsov C, Goering W, Visakorpi T, Egevad L, Lindberg J, Grönberg H, Høyer S, Borre M, Ørntoft TF, Sørensen KD. Hypermethylation of the GABRE~miR-452~miR-224 promoter in prostate cancer predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2014;20(8):2169-81. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2642
42. Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, Schröder FH, Castro R. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. *Eur Urol*. 2009;55(4):864-73. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.11.011

#### Сведения об авторах

**Залимхан Муаедович Ахохов** — канд. мед. наук; ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
Ростов-на-Дону, Россия  
<https://orcid.org/0000-0003-0434-564X>  
[zalizmkhan@bk.ru](mailto:zalizmkhan@bk.ru)

**Руслан Самедович Исмаилов** — канд. мед. наук; ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
Ростов-на-Дону, Россия  
<https://orcid.org/0000-0003-1958-9858>  
[dr.ruslan.ismailov@gmail.com](mailto:dr.ruslan.ismailov@gmail.com)

**Михаил Иосифович Коган** — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ; заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
Ростов-на-Дону, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>  
[dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru)

#### Information about the authors

**Zalimkhan M. Akhokhov** — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist. Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University  
Rostov-on-Don, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-0434-564X>  
[zalizmkhan@bk.ru](mailto:zalizmkhan@bk.ru)

**Ruslan S. Ismailov** — M.D., Cand.Sc.(Med); Assist. Prof., Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University  
Rostov-on-Don, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-1958-9858>  
[dr.ruslan.ismailov@gmail.com](mailto:dr.ruslan.ismailov@gmail.com)

**Mikhail I. Kogan** — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof., Honored Scientist of the Russian Federation; Head, Dept. of Urology, Pediatric Urology and Reproductive Health, Rostov State Medical University  
Rostov-on-Don, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>  
[dept\\_kogan@mail.ru](mailto:dept_kogan@mail.ru)