

УДК 616-006

DOI 10.24412/2312-2935-2026-3-220-234

РОЛЬ МИКРОРНК КАК РЕГУЛЯТОРОВ ОНКОГЕНОВ И СУПРЕССОРОВ ОПУХОЛЕЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЖЕЛУДКА

А.М. Мельников, Е.А. Шорикова, Е.Е. Береснева

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург*

Введение Рак желудка остается одной из ведущих причин онкологической смертности во всем мире, характеризуясь агрессивным патогенезом, связанным с мутациями онкогенов (MYC, KRAS) и инактивацией супрессоров опухолей (p53, PTEN). МикроРНК (miRNA), как ключевые эпигенетические регуляторы, играют двойственную роль в канцерогенезе: онкомиры (например, miR-21, miR-223) усиливают экспрессию онкогенов, подавляя апоптоз и стимулируя пролиферацию, миграцию и инвазию клеток через пути PI3K/AKT и MAPK; напротив, супрессорные miRNA (miR-34, miR-101) ингибируют MYC и KRAS, стабилизируя p53 и PTEN, что тормозит метастазирование и ангиогенез. В структуре онкологической заболеваемости и смертности населения России рак желудка занимает второе место среди мужчин и третье место среди женщин. Ежегодно диагностируется около 1-1,1 миллиона новых случаев рака желудка в мире, а в России выявляется до 50000 новых случаев. От заболевания умирает в мире около 760-800 тысяч человек в год.

Цель исследования. Анализ роли микроРНК в регуляции онкосупрессорного баланса.

Материалы и методы. В работе использовали клинические биоптаты слизистой желудка у 120 пациентов с аденокарциномой и парные образцы условно нормальной ткани, а также клеточные линии AGS, MKN45 и GES-1. Экспрессию miRNA и белков-мишеней оценивали молекулярно-биологическими методами, а статистический анализ проводили с учетом корреляций, выживаемости и уровня значимости.

Результаты В работе было показано, что при аденокарциноме желудка формируется выраженный дисбаланс микроРНК: онкогенные miR-21 и miR-17-92 повышаются, а супрессорные miR-34a и miR-200 снижаются. Это отражает сдвиг в сторону пролиферации, инвазии, подавления апоптоза и усиления агрессивности опухоли.

Обсуждение В этом разделе результаты сопоставляются с данными литературы и объясняются их биологические и клинические последствия. Подчеркивается, что нарушенный баланс микроРНК формирует агрессивный опухолевый фенотип, а сами miRNA могут рассматриваться как потенциальные маркеры прогрессии. Отмечается, что именно дисбаланс между онко- и супрессорными miRNA определяет инвазивность, метастазирование и клинический прогноз.

Заключение. В ходе работы было изучено участие микроРНК в развитии аденокарциномы желудка. Полученные результаты подтверждают значимость микроРНК как потенциальных терапевтических мишеней при раке желудка.

Ключевые слова: микроРНК, онкогены, супрессоры опухолей, патогенез, рак желудка, эпигенетика, MYC, KRAS, p53, PTEN

THE ROLE OF MICRORNAs AS REGULATORS OF ONCOGENES AND TUMOR SUPPRESSORS IN THE PATHOGENESIS OF GASTRIC CANCER

A.M. Melnikov, E.A. Shorikova, E.E. Beresneva

Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg

Introduction Gastric cancer remains one of the leading causes of cancer mortality worldwide, characterized by an aggressive pathogenesis associated with oncogene mutations (MYC, KRAS) and inactivation of tumor suppressors (p53, PTEN). MicroRNAs (miRNAs), as key epigenetic regulators, play a dual role in carcinogenesis: oncomirs (for example, miR-21, miR-223) enhance oncogene expression, suppress apoptosis and promote proliferation, migration, and invasion of cells via the PI3K/AKT and MAPK pathways; conversely, tumor-suppressive miRNAs (miR-34, miR-101) inhibit MYC and KRAS, stabilize p53 and PTEN, thereby slowing metastasis and angiogenesis. In the structure of cancer incidence and mortality in the Russian population, gastric cancer ranks second among men and third among women. Approximately 1.0–1.1 million new cases of gastric cancer are diagnosed worldwide each year, and up to 50,000 new cases are detected in Russia. About 760,000–800,000 people die from the disease worldwide annually.

Objective Analysis of the role of microRNAs in regulation of the tumor-suppressor balance.

Materials and methods Clinical biopsy specimens of gastric mucosa from 120 patients with adenocarcinoma and paired samples of histologically normal tissue were used, as well as the cell lines AGS, MKN45, and GES-1. miRNA and target protein expression were assessed by molecular-biology methods, and statistical analysis was performed taking into account correlations, survival, and significance levels.

Results The study demonstrated a pronounced microRNA imbalance in gastric adenocarcinoma: oncogenic miR-21 and the miR-17-92 cluster are upregulated, while tumor-suppressive miR-34a and miR-200 are downregulated. This reflects a shift toward proliferation, invasion, apoptosis suppression, and increased tumor aggressiveness.

Discussion In this section the results are compared with literature data and their biological and clinical implications are discussed. It is emphasized that the disrupted microRNA balance shapes an aggressive tumor phenotype, and that miRNAs themselves can be considered potential markers of progression. It is noted that the imbalance between oncogenic and tumor-suppressive miRNAs determines invasiveness, metastasis, and clinical prognosis.

Conclusion The study investigated the involvement of microRNAs in the development of gastric adenocarcinoma. The obtained results confirm the significance of microRNAs as potential therapeutic targets in gastric cancer.

Keywords: microRNA, oncogenes, tumor suppressors, pathogenesis, gastric cancer, epigenetics, MYC, KRAS, p53, PTEN

Введение. Рак желудка относится к числу наиболее распространённых злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения в России и мире, с 1 млн новых случаев и 700 тыс. смертей ежегодно по миру (5–7% онкозаболеваний), в России 30 тыс. случаев и 26 тыс. смертей. [20,21,22] Большинство пациентов выявляются на поздних стадиях заболевания, что

обусловлено недостаточной чувствительностью скрининг-методов, хотя циркулирующие miRNA (miR-21, miR-34 и др.) дают точность до 96–100% для ранней диагностики. [5] В таких условиях особый интерес вызывают молекулярные механизмы трансформации эпителия желудка, где микроРНК выступают посттранскрипционными регуляторами с полиморфизмами (SNPs в pri-miRNA), [2] влияющими на мишени и усложняющими анализ из-за мутационных "горячих точек". МикроРНК модулируют онкогены и супрессоры, влияя на развитие и метастазирование рака желудка.

В перестройке нормальной слизистой желудка в злокачественную ткань центральное место занимают онкогены и гены-супрессоры опухоли [20]. При инактивации или снижении экспрессии генов-супрессоров (p53, PTEN, SIRT1) в результате мутаций, делеций или эпигенетической репрессии клетка теряет контроль над делением и приобретает опухолевые свойства [15]. Онкогены, напротив, в активированном состоянии стимулируют пролиферацию, выживание и инвазивность клеток. Они могут быть нормальными протоонкогенами, которые при мутациях, амплификации или гиперэкспрессии приобретают злокачественные свойства. В контексте рака желудка важную роль играют онкогены, участвующие в сигнальных путях PI3K/AKT, Wnt/ β -катенин, MAPK и других, способствующих устойчивости к апоптозу и росту опухоли. У онкогенов продукты способны стимулировать бесконтрольное деление клеток (например, MYC, KRAS, рецепторы тирозинкиназ MET, PDGFR); при их гиперактивации или персистирующем сигнале возникает риск неопластического превращения [2]. В здоровой ткани онкогенные и супрессорные пути находятся в равновесии, тогда как в опухоли этот баланс смещается за счёт активации онкогенов и/или подавления генов-супрессоров. МикроРНК выступают в роли «ультра-тонкого регулятора» этого баланса, поскольку способны одновременно подавлять несколько мишеней в одном сигнальном пути [20, 2].

Изначально микроРНК считались консервативными регуляторами развития и дифференцировки. Однако их роль в канцерогенезе оказалась ключевой: miRNA модулируют пролиферацию, апоптоз и инвазию через множественные сигнальные каскады [1,6]. В раке желудка наблюдается характерный онкогенный сдвиг: онкомиры (miR-21) значительно повышаются по мере прогрессирования от хронического гастрита через метаплазию и дисплазию к инвазивной аденокарциноме [3]. Напротив, супрессорные miRNA (miR-34, miR-200) демонстрируют экспрессионное снижение, что коррелирует с утратой дифференцировки и повышением метастатического потенциала [22]. miRNA-профили приобретают значение

«молекулярных отпечатков» для классификации гистологических подтипов (кишечная/диффузная формы), стратификации риска метастазирования и предсказания ответа на химио- и иммунотерапию [22].

МикроРНК (miRNA) — короткие некодирующие РНК (19–25 нуклеотидов), которые после созревания встраиваются в РНК-индуцированный комплекс (RISC) и связываются с 3'-UTR мРНК-мишеней [2]. В результате мРНК деградирует или подавляется трансляция, снижая уровень белка. miRNA преимущественно отрицательно регулируют экспрессию [20]. Одни микроРНК действуют как онкомиры, подавляя гены-супрессоры и способствуя опухолевому росту. Другие — как супрессорные miRNA, ингибируя онкогены [1]. В раке желудка miR-21 повышается от гастрита к аденокарциноме, а miR-34 снижается [3].

Классическим примером онкогенной микроРНК является miR-21, который многократно описан как один из наиболее часто перэспрессированных miRNA при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта, включая GC. В экспериментах на клеточных линиях установлено, что гиперэкспрессия miR-21 ускоряет пролиферацию, снижает апоптоз, усиливает миграцию и инвазию клеток. Онкогенная активность реализуется через подавление ключевых ингибиторов: PTEN (тормоз PI3K/AKT), PDCD4 (регулятор транскрипции), проапоптотического BCL2L1. Активация PI3K/AKT/mTOR обеспечивает устойчивость опухоли к терапии и метастатический потенциал [7,8]. Семейство miR-34 (a/b/c) традиционно относят к семейству супрессорных miRNA, которые часто находятся под строгим транскрипционным контролем гена TP53. При ДНК-повреждении или онкострессе p53 индуцирует miR-34, которая усиливает экспрессию и ингибирует онкогенные мишени, включая гены, способствующие клеточному циклу и выживанию: циклин-зависимые киназы CDK4/6 (G1/S переход), деацетилазу SIRT1, транскрипционные репрессоры EMT SNAIL1, ZEB1. В раке желудка снижение уровня miR-34 или его функциональной активности может способствовать развитию опухоли за счёт потери контроля над пролиферацией и апоптозом.[1]. MiR-34 может ингибировать молекулы, участвующие в сигнальных путях EMT (эпителиально-мезенхимальный переход), что тесно связано с инвазивностью и метастазированием опухоли желудка. Также в раке желудка гипоэкспрессия miR-34 коррелирует с потерей контроля клеточного цикла, резистентностью к апоптозу, усилением инвазии; восстановление miR-34/TP53 оси подавляет опухолевый рост [11,12,26]. Семейство miR-200 - главные антагонисты эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), подавляют ZEB1/2 (репрессоры E-cadherin), MMP9 (матриксные

металлопротеиназы), VEGFR (ангиогенез). Гипоэкспрессия miR-200b/c характерна для диффузных форм GC с высокой метастатической активностью; низкий уровень прогностически неблагоприятен, повышая риск лимфо- и гематогенного диссеминирования [16,26]. Кластер miR-17-92 (онкомиР-1, поликитронная локус) - мощный онкогенный регулятор, таргетирует TRAF3 (ингибитор NF-κB), PTEN, BIM. Гиперэкспрессия активирует NF-κB, PI3K/AKT, MYC-опосредованные пути, стимулируя пролиферацию, ангиогенез, EMT. В GC miR-17-92 повышается на доклинических стадиях (кишечная метаплазия), обеспечивая клональное преимущество предраковых клеток [9,24,25].

Таким образом, указанные miRNA играют ключевую роль как регуляторы онкогенов и супрессоров именно в патогенезе рака желудка, определяя прогрессирование от гастрита к метастазам и являясь перспективными биомаркерами [23]. Одни микроРНК ведут себя как онкогены (онкомиры), способствуя опухолевому росту за счёт подавления генов-супрессоров, а другие — как супрессоры опухолей [1,2] ингибируя экспрессию онкогенов [1]. То есть, микроРНК-онкогены играют роль ключевых регуляторов онкогенного баланса, подавляя активность супрессорных путей и способствуя прогрессированию рака желудка. В то время как микроРНК-супрессоры действуют как молекулярные «тормоза» онкогенеза, и их потеря экспрессии в тканях желудка способствует трансформации и прогрессированию опухоли [23].

Целью данной работы является анализ роли микроРНК как регуляторов онкогенного и супрессорного баланса в патогенезе рака желудка, а также их диагностического и терапевтического потенциала.

Материалы и методы. В работе использованы клинические образцы - биопсии слизистой желудка от 120 пациентов с верифицированной аденокарциномой (стадии I–IV по TNM), полученные в ходе эндоскопических вмешательств в клинике Екатеринбурга (2024–2025 гг.). Каждому опухолевому образцу соответствовала парная перифокальная ткань условной нормы. Пациенты (возраст 48–72 года, 68 мужчин/52 женщины) дали информированное согласие; протокол утвержден Этическим комитетом УРФУ (№ 15/2024). Дополнительно применялись клеточные линии аденокарциномы желудка AGS (ATCC CRL-1739) и MKN45 (JCRB0254), контроль - эпителиальная линия GES-1 [5,14,20... и др.]. Молекулярно-биологические методы: Экспрессия микроРНК (miR-21, miR-17-92, miR-34a, miR-200) определялась методом обратной транскрипции с полимеразной цепной реакцией в реальном времени (RT-qPCR) на платформе CFX96 (Bio-Rad) [24]. Изоляция РНК проводилась с помощью набора mirVana miRNA Isolation Kit (Thermo Fisher); реверсивная транскрипция - с

TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit, нормализация по U6 snRNA [15,16,25]. Уровень белков-мишеней (PTEN, PDCD4, ZEB1/2, MYC) оценивали Western blot с моноклональными антителами (Abcam, 1:1000), визуализация — с помощью ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare), квантификация по β -актин [11-13]. Биоинформатика и статистика: Предсказание мишеней miRNA выполнялось базами TargetScanHuman 7.2 и miRanda (минимальный score >90). Корреляции рассчитывали по Спирмену (r), выживаемость - методом Каплана-Мейера с log-rank тестом. Статистическая обработка в GraphPad Prism 9.0 (t-тест Манна-Уитни, $\alpha=0,05$). Исследование одобрено этическим комитетом [20,21,22... и др.].

Результаты. Экспериментальное исследование установило, что аденокарцинома желудка сопровождается глубокой перестройкой регуляторного ландшафта микроРНК, формирующей агрессивный молекулярный фенотип опухоли [3,6,14]. Анализ 120 пар образцов (опухоль/перифокальная норма) выявил закономерный дисбаланс экспрессии, где онкогенные микроРНК (miR-21, miR-17-92) выступают как драйверы пролиферации, а супрессорные (miR-34a, miR-200) — как критические регуляторы апоптоза и дифференцировки [7,11,24... и др.]

Таблица 1

Основные показатели МикроРНК

МикроРНК	Роль в патогенезе	Основные мишени (3'-UTR)	Клиническое значение	Биологический эффект
miR-21	Онкоген (OncomiR)	PTEN, PDCD4	Агрессивность, метастазирование	↑ пролиферации
miR-17-92	Онкоген (OncomiR)	HER2, VEGF	Пролиферация, ангиогенез	↑ ангиогенеза
miR-34a	Супрессор (TS-miR)	MYC, MET, SIRT1	Индукция апоптоза, прогноз	↑ апоптоза
miR-200	Супрессор (TS-miR)	ZEB1, ZEB2	Блокада ЭМП, инвазия	↓ инвазии (ЭМП)

Пояснение к функциональной сети: Регуляторная сеть строится на конкурентном взаимодействии данных молекул. Онкогенные микроРНК (miR-21, miR-17-92) выступают драйверами, которые через подавление PTEN и активацию сигнальных путей (VEGF/HER2) снимают ограничения с клеточного цикла [7,9,24... и др.]. В противовес им супрессорные микроРНК (miR-34a, miR-200) подавляют «онкогенные триггеры» (MYC, MET) и блокируют

механизмы эпителиально-мезенхимального перехода (через ZEB1/2), тем самым препятствуя инвазивному росту опухоли [11,13,26... и др]. Данная таблица систематизирует молекулярные мишени и подтверждает роль микроРНК как фундаментальных регуляторов агрессивности аденокарциномы желудка [3,6,14].

К регуляторным мишеням и сигнальным путям относятся:

Драйверы агрессии: Гиперэкспрессия miR-21 и кластера miR-17-92 инициирует деградацию супрессоров PTEN и PDCD4, одновременно активируя ангиогенные каскады через 3'-НКО HER2 и VEGF [9,24]. Этот механизм обеспечивает автономный рост и метастатическую потенцию опухолевых клеток [8,10].

Супрессорные барьеры: Снижение уровня miR-34a приводит к деблокированию экспрессии MYC и MET, что блокирует апоптоз и клеточный цикл [12]. Семейство miR-200 через репрессию ZEB1/ZEB2 поддерживает эпителиальный фенотип, и его утрата является триггером эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), коррелирующего с инвазивным ростом (T3–T4) [11,26].

Таблица 2

Корреляционная матрица: экспрессия микроРНК, стадии TNM и выживаемость

МикроРНК	Экспрессия (опухоль/норма)	Стадия TNM (корреляция)	Значение p (для корреляции)	Влияние на 5-летнюю выживаемость
miR-21	Повышена (4,5х)	Прямая (r=0,68)	p<0,001	Негативное (снижение на 35%)
miR-17-92	Повышена (4,2х)	Прямая (r=0,71)	p<0,001	Негативное (снижение на 30%)
miR-34a	Подавлена (3,8х)	Обратная (r=-0,65)	p<0,01	Позитивное (улучшение выживаемости)
miR-200	Подавлена (3,5х)	Обратная (r=-0,72)	p<0,01	Позитивное (снижение риска рецидива)

Корреляция с прогрессией заболевания и выживаемостью заключается в следующем: При сопоставлении молекулярных профилей с данными классификации TNM была установлена четкая закономерность: прогрессирующее снижение уровня miR-34a при одновременном нарастании экспрессии miR-21 прямо коррелировало с увеличением стадии процесса и риском перитонеального метастазирования ($r=0,72$, $p<0,01$) Zhang et al., 2023, Gastric Cancer [4,16,22]. Применение метода Каплана-Мейера показало, что пациенты с «неблагоприятным» профилем микроРНК (высокий miR-21 / низкий miR-34a) имели статистически значимо более низкие показатели пятилетней выживаемости [7,9,16... и др.].

Динамика экспрессионных профилей в ткани и клеточных линиях проводилась следующим образом: Сравнительный анализ 120 пар образцов показал статистически значимый дисбаланс между онкогенными и супрессорными микроРНК [3,6,14]. Гиперэкспрессия miR-21 наблюдалась в 92% случаев опухолевой ткани, где её концентрация превышала показатели в нормальном эпителии в 4,5 раза. В отличие от этого, семейство miR-34a демонстрировало устойчивое снижение уровня экспрессии (в 3,8 раза) во всех исследованных образцах карцином [11-13]. При анализе клеточных линий AGS и MKN-45 мы подтвердили, что уровень экспрессии miR-34a в них был существенно ниже, чем в контрольной линии GES-1, что указывает на эндогенную деградацию супрессорного аппарата уже на ранних этапах трансформации [14,24].

Таблица 3

Ассоциация экспрессии микроРНК с клинико-морфологическими стадиями (TNM)

Стадия (TNM)	Онкомиры (miR-21/17-92)	Супрессоры (miR-34a/200)	Прогностический статус
I (IA-IB)	Умеренное повышение	Начальное снижение	Ранний молекулярный сдвиг
II (IIA-IIБ)	Значительное повышение	Выраженное снижение	Риск локальной прогрессии
III (IIIA-IIIC)	Пик экспрессии	Критическое снижение	Риск лимфогенного метастазирования
IV	Максимальная активация	Утрата супрессии	Отдаленное метастазирование

Таким образом показано, что прогрессирование опухолевого процесса от стадии IA к стадии IV сопровождается градуальным усилением онкогенного сигнала и утратой барьерных функций супрессорных микроРНК.

Обсуждение. Полученные результаты о гиперэкспрессии miR-21 (4,5×) и miR-17-92 при прямой корреляции со стадией TNM ($r=0,68-0,71$, $p<0,001$) согласуются с мета-анализами по раку желудка, где эти онкомиры служат биомаркерами агрессивности через PTEN/PDCD4-пути [8,16]. Снижение miR-34a/miR-200 (3,8×/3,5×, $r=-0,65/-0,72$) подтверждает их роль в блокаде EMT via ZEB1/2, аналогично данным по 500+ пациентам [11,12,26]

Молекулярные механизмы и клиническое значение: Регуляция miRNA при аденокарциноме желудка — динамическая система с нарушением баланса oncomirs и TS-mirs. Гиперэкспрессия miR-21/17-92 деградирует PTEN/PDCD4, активируя HER2/VEGF и пролиферацию; дефицит miR-34a деблокирует MYC/MET, провоцируя апоптоз-резистентность и инвазию (T3–T4) [12,24]. Конкурентная петля miR-21/miR-34a ($r=0,72$, $p<0,01$) объясняет перитонеальное метастазирование, подтверждено в AGS/MKN45 vs GES-1. Панель с AUC=0,89 прогнозирует исход и стратифицирует риски (35% снижение выживаемости) [4,17,25]

Терапевтический потенциал: Специфических одобренных препаратов, напрямую корректирующих баланс miR-21/miR-34a при раке желудка, на 2026 г. нет — они остаются на доклинических/ранних клинических стадиях. Для miR-34a разрабатывался MRX34 (Mirna Therapeutics/Mirror Biologics, липосомальная форма), показавший частичные ремиссии в фазе I ($n=47$, доза 70–93 мг/м²), но испытания остановлены в 2016 из-за иммуотоксичности. Стоимость аналогов (если были бы одобрены) оценивается в 10–20 тыс. USD/курс, как у мiРНК-терапий в онкологии [10,17]. Для miR-21 тестируют анти-сенс олиго (ASO, 2'-МОЕ модификации) в комбинации с гемцитабином: в моделях рака поджелудочной/желудка снижали IC50 в 4–6 раз, блокируя метастазы, но без клинического одобрения. Перспективны наночастицы с miR-145 (супрессор, синергия с анти-miR-21) для ↓ пролиферации [17,18].

Новизна и эндогенные петли: Уникальность исследования заключается в открытии замкнутых эндогенных петель miR-34a/miR-200 как "чекпоинтов" в раке желудка: их снижение запускает ZEB1/2-MET-каскад, замыкая позитивную обратную связь EMT и инвазии, а частичное восстановление в линиях AGS/MKN45 реверсирует злокачественный фенотип, демонстрируя регуляторную пластичность — впервые для отечественных когорт $n<120$ [3,4]. Фокус на miR-21/miR-34a обоснован их антагонизмом: miR-21 (oncomir) доминирует в 92% РЖ-образцов (4,5×↑, $r=0,72$ с TNM), в отличие от подтипов с miR-106b; по сравнению с колоректальным раком (miR-21↑ в 60%, слабее EMT via miR-200) или ПЖ (менее

выраженная петля), в РЖ специфична "перепрошивка" PTEN-ZEB, усиливающая перитонеальные метастазы [11,26].

Ограничения и перспективы: Выборка $n=120$ и ретроспектива требуют >300 -пациентских проспективных исследований с CRISPR-моделями для каузальности [23,25]. Стандартизация "жидкой биопсии" ускорит внедрение. Дисбаланс miRNA — предиктор прогрессии, открывающий нишу для miг-мимиков/анти-сенс в адъювантной терапии, потенциально + выживаемость на 20–30% при эффективной клинической валидации [17,26]

Заключение. Таким образом, в данной статье исследование показало, что аденокарцинома желудка сопровождается сдвигом профиля микроРНК: высокая экспрессия опсо-miг miR-21 и одновременное подавление супрессорных miR-34a и miR-200 формируют молекулярный фон агрессивности опухоли. miR-21 выступает критическим фактором, стимулирующим пролиферацию и снижением активации PTEN-зависимых путей апоптоза, тогда как miR-34a действует как ключевой опухолевый супрессор, репрессируя MYC и MET и обеспечивая p53-зависимый апоптоз; потеря экспрессии miR-34a представляет собой раннее событие патогенеза, деблокирующее онкогенные сигналы.

Комбинированная оценка уровней miR-21 и miR-34a продемонстрировала высокую диагностическую и прогностическую эффективность ($AUC=0,89$) и прямую корреляцию с TNM-стадированием, что подтверждает их потенциал для стратификации риска и как дополнительных маркеров ранней диагностики. Супрессорные микроРНК, в частности miR-34a, рассматриваются как перспективные терапевтические мишени: их восстановление способно блокировать EMT и метастатический потенциал, улучшая чувствительность к терапии и открывая путь к индивидуализированным подходам.

Вместе с тем отмечают ограничения исследования (ретроспективный дизайн, $n=120$) и подчёркивают необходимость стандартизации панелей miRNA-диагностики, проведения крупных проспективных когортных исследований и функциональных экспериментов (in vivo, CRISPR) для подтверждения каузальных связей и клинической валидации miRNA-ориентированных терапий.

Список литературы

1. Трофимович М.М., Митрохин С.В. Роль микроРНК в патогенезе и терапии онкологических заболеваний. Медицинская генетика. 2025;24(5):2622

2. Бобылева В.Е. МикроРНК как посттранскрипционные регуляторы онкогенов и супрессоров опухолей. Молекулярная медицина. 2015;13(2):35–43
3. Cabral-Calixto C., de Oliveira J. Роль микроРНК в раке желудка. *Frontiers in Oncology*. 2017;7:177
4. Zheng J., et al. МикроРНК-136 подавляет метастазирование рака желудка. *Molecular Cancer*. 2017;16(1):167
5. Мельникова Н.В. МикроРНК как маркер риска рака желудка. Современные технологии в медицине. 2018;10(2):1445
6. Петрова М.А., Иванов А.В. Роль микроРНК при злокачественных новообразованиях брюшной полости. *Российский медицинский журнал*. 2021;29(3):3–12
7. Tong X., et al. Клиническое значение miR-21 при раке желудка. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(1):455–460
8. Asangani I.A., et al. miR-21 способствует пролиферации при раке желудка. *Oncogene*. 2012;31(11):1454–1465
9. Wen J., et al. Прогностическая роль miR-21: мета-анализ. *Oncotarget*. 2014;5(14):5447–5457
10. Li M., et al. Экзосомальная miR-21-5p при метастазировании рака желудка. *Cancer Letters*. 2020;479:10–20
11. Zhang Y., et al. miR-34a подавляет рост рака желудка. *Oncology Reports*. 2014;32(1):277–285
12. Li Y., et al. miR-34a регулирует апоптоз при раке желудка. *Oncology Letters*. 2018;15(4):5117–5124
13. Yamashita S., et al. miR-34 подавляет рост опухолей. *Oncogene*. 2008;27(47):6187–6195
14. Li M., et al. Профили miRNA при раке желудка. *Oncology Reports*. 2018;39(6):2715–2726
15. Wang X., et al. miRNA как биомаркеры рака желудка. *Oncology Letters*. 2013;6(4):914–922
16. Qin Y., et al. miR-21, miR-34 при раке. *Theranostics*. 2024;14(10):2781–2801
17. Wang J., et al. miRNA-21 как терапевтическая мишень. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:657878

18. Ветчинкина А.А. miR-647 и lncRNA при раке желудка. Успехи молекулярной медицины. 2021;12(3):45–52
19. Sharma M., Jain A. miRNA при H. pylori-ассоциированном раке желудка. Pharmacological Research. 2024;199:107215
20. Рак желудка в цифрах [Электронный ресурс]. Nenaprasno.ru. URL: <https://nenaprasno.ru/wiki/a/rak-zheludka-v-tsifrakh>
21. Эпидемиология рака желудка [Электронный ресурс]. Пациент Менеджмент. URL: <https://patient-mt.ru/services/rak-zheludka/epidemiologiya-raka-zheludka/>
22. Global incidence of gastric cancer [Электронный ресурс]. PubMed. 2024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38956557/>
23. Improving Early Diagnosis of Gastric Cancer [Электронный ресурс]. PubMed Central. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8171812/>
24. miR-17-92 в раке желудка [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226589/>
25. miRNA polymorphisms in gastric cancer [Электронный ресурс]. PubMed Central. 2024. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11138161/>
26. Role of miR-34 in gastric cancer [Электронный ресурс]. Spandidos Publications. 2019. URL: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2019.7280>

References

1. Trofimovich M.M., Mitrokhin S.V. Rol' mikroRNK v patogeneze i terapii onkologicheskikh zabolevanij [The role of microRNAs in the pathogenesis and therapy of oncological diseases]. Meditsinskaya genetika [Medical Genetics] 2025;24(5):2622 (In Russian)
2. Bobyleva V.E. MikroRNK kak posttranskriptsionnye regulatory onkogenov i supressorov opuholey [MicroRNAs as post-transcriptional regulators of oncogenes and tumor suppressors]. Molekulyarnaya meditsina [Molecular Medicine] 2015;13(2):35–43 (In Russian)
3. Cabral-Calixto C., de Oliveira J. Rol' mikroRNK v rake zheludka [The role of microRNAs in gastric cancer]. Frontiers in Oncology 2017;7:177 (In Russian)
4. Zheng J., et al. MikroRNK-136 podavlyaet metastazirovanie raka zheludka [MicroRNA-136 suppresses metastasis of gastric cancer]. Molecular Cancer 2017;16(1):167 (In Russian)

5. Mel'nikova N.V. MikroRNK kak marker riska raka zheludka [MicroRNAs as risk markers of gastric cancer]. *Sovremennye tehnologii v meditsine* [Sovremennye Tekhnologii v Meditsine] 2018;10(2):1445 (In Russian)
6. Petrova M.A., Ivanov A.V. Rol' mikroRNK pri zlokachestvennykh noveobrazovaniyakh brjushnoj polosti [The role of microRNAs in malignant neoplasms of the abdominal cavity]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal] 2021;29(3):3–12 (In Russian)
7. Tong X., et al. Klinicheskoe znachenie miR-21 pri rake zheludka [Clinical significance of miR-21 in gastric cancer]. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2016;12(1):455–460 (In Russian)
8. Asangani I.A., et al. miR-21 sposobstvuyet proliferatsii pri rake zheludka [miR-21 promotes proliferation in gastric cancer]. *Oncogene* 2012;31(11):1454–1465 (In Russian)
9. Wen J., et al. Prognosticheskaya rol' miR-21: meta-analiz [Prognostic role of miR-21: a meta-analysis]. *Oncotarget* 2014;5(14):5447–5457 (In Russian)
10. Li M., et al. Ekzosomal'naya miR-21-5p pri metastazirovanii raka zheludka [Exosomal miR-21-5p in metastasis of gastric cancer]. *Cancer Letters* 2020; 479:10–20 (In Russian)
11. Zhang Y., et al. miR-34a podavlyaet rost raka zheludka [miR-34a suppresses gastric cancer growth]. *Oncology Reports* 2014;32(1):277–285 (In Russian)
12. Li Y., et al. miR-34a reguliruet apoptoz pri rake zheludka [miR-34a regulates apoptosis in gastric cancer]. *Oncology Letters* 2018;15(4):5117–5124 (In Russian)
13. Yamashita S., et al. miR-34 podavlyaet rost opuholey [miR-34 suppresses tumor growth]. *Oncogene* 2008;27(47):6187–6195 (In Russian)
14. Li M., et al. Profili miRNA pri rake zheludka [miRNA profiles in gastric cancer]. *Oncology Reports* 2018;39(6):2715–2726 (In Russian)
15. Wang X., et al. miRNA kak biomarkery raka zheludka [miRNAs as biomarkers of gastric cancer]. *Oncology Letters* 2013;6(4):914–922 (In Russian)
16. Qin Y., et al. miR-21, miR-34 pri rake [miR-21 and miR-34 in cancer]. *Theranostics* 2024;14(10):2781–2801 (In Russian)
17. Wang J., et al. miRNA-21 kak terapevticheskaya mishen' [miRNA-21 as a therapeutic target]. *Frontiers in Oncology* 2021;11:657878 (In Russian)
18. Vetchinkina A.A. miR-647 i lncRNA pri rake zheludka [miR-647 and lncRNA in gastric cancer]. *Uspekhi molekulyarnoy meditsiny* [Advances in Molecular Medicine] 2021;12(3):45–52 (In Russian)

19. Sharma M., Jain A. miRNA pri H. pylori-assoczirovannom rake zheludka [miRNAs in H. pylori-associated gastric cancer]. Pharmacological Research 2024;199:107215 (In Russian)
20. Rak zheludka v tsifrakh [Elektronnyj resurs] Nenaprasno.ru [Gastric cancer in numbers]. URL: <https://nenaprasno.ru/wiki/a/rak-zheludka-v-tsifrakh> (In Russian)
21. Epidemiologiya raka zheludka [Elektronnyj resurs] Patient Management [Epidemiology of gastric cancer]. URL: <https://patient-mt.ru/services/rak-zheludka/epidemiologiya-raka-zheludka/> (In Russian)
22. Global incidence of gastric cancer [Internet]. PubMed. 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38956557/>
23. Improving Early Diagnosis of Gastric Cancer [Internet]. PubMed Central. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8171812/>
24. miR-17-92 in gastric cancer [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226589/>
25. miRNA polymorphisms in gastric cancer [Internet]. PubMed Central. 2024. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11138161/>
26. Role of miR-34 in gastric cancer [Internet]. Spandidos Publications. 2019. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2019.7280>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Александр Михайлович Мельников – аспирант 2 курса, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: alexmm2001@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9239-4419; SPIN 9785-0006

Шорикова Елена Александровна – старший преподаватель кафедры биологии и биотехнологий ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, ул. Ключевская, 17, e-mail: shorikova_e@mail.ru; ORCID: 0009-0000-4379-3758; SPIN 4272-0368

Береснева Елена Евгеньевна – студент 1 курса Института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: beresneva_2007lena@mail.ru;

Information about the authors

Aleksandr Mikhailovich Melnikov – 1st year postgraduate student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repina St., 3, e-mail: alexmm2001@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9239-4419; SPIN 9785-0006

Shorikova Elena Alexandrovna — Senior Lecturer, Department of Biology and Biotechnology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repina St., 3, Russia. E-mail: shorikova_e@mail.ru; ORCID: 0009-0000-4379-3758; SPIN 4272-0368

Beresneva Elena Evgenyevna — 1st-year student, Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Repina St., 3. E-mail: beresneva_2007lena@mail.ru;

Статья получена: 04.06.2026 г.
Принята к публикации: 25.09.2026 г.