

Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b, -181 и -193b в ткани меланомы кожи

В.А. Богданова¹, Л.В. Спирина^{1,2}, С.Ю. Чижевская^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Вероника Александровна Богданова Vnika6906@yandex.ru

Введение. Меланома кожи до сих пор занимает лидирующие позиции по распространенности и частоте возникновения. Молекулярные изменения, происходящие во время патогенетических процессов инициации и прогрессирования этой опухоли, разнообразны. В настоящее время известно, что эпигенетическая регуляция играет большую роль в механизмах опухолевой прогрессии.

Цель исследования – изучение экспрессии микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли.

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент с верифицированным диагнозом «меланома кожи». Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b исследована в опухолевой ткани методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Пациенты разделены на 5 групп. В 1-ю группу вошли больные с опухолью толщиной <0,75 мм (по классификации Бреслоу), во 2-ю – 0,75–1,5 мм, в 3-ю – 1,51–3, в 4-ю – 3–4 мм, в 5-ю – >4 мм. Группу контроля составили 10 пациентов с невусами кожи.

Результаты. Экспрессия микроРНК-27a-3p была в 1,7 раза ниже в группе 5 по сравнению с группой 2. При этом экспрессия микроРНК-16-5b в этой группе, напротив, была в 21,7 раза выше, чем в группах 3 и 4. Разнонаправленные изменения экспрессии микроРНК выявлены при сравнении показателей в группах, различающихся по глубине инвазии. Отмечено снижение экспрессии микроРНК-27a в 4 раза у пациентов с глубиной инвазии III степени по классификации Кларка по сравнению с глубиной инвазии II степени, что сопровождалось ростом экспрессии микроРНК-16-5b и микроРНК-125 в 8,7 и 19,8 раза соответственно. При этом наличие признаков изъязвления ассоциировалось с низким уровнем экспрессии микроРНК-27a-3p на фоне роста экспрессии транскрипционных факторов микроРНК-16-5b и микроРНК-34a-5p.

Заключение. Таким образом, выявлены особенности экспрессии микроРНК в ткани меланомы. Изменение экспрессии микроРНК-27a-3p, -16-5b, -34a-5p и -125b связано с глубиной инвазии опухоли и наличием признаков инвазивного роста.

Ключевые слова: меланома кожи, микроРНК, экспрессия, инвазивный рост

Для цитирования: Богданова В.А., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю. Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b, -181 и -193b в ткани меланомы кожи. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(4):100–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-100-105>

EXPRESSION OF MICRORNA-16-5B, -27A, -34A-5P, -125B, -181 AND -193B IN CUTANEOUS MELANOMA TISSUE

V.A. Bogdanova¹, L.V. Spirina^{1,2}, S.Yu. Chizhevskaya^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 2 Moskovsky Tract, Tomsk 634050, Russia;

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny Pereulok, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Veronika Alexandrovna Bogdanova Vnika6906@yandex.ru

Introduction. Cutaneous melanoma still occupies a leading position in terms of disease prevalence and incidence. The molecular changes that occur during the pathogenetic processes of melanoma initiation and progression are varied. It is currently known that epigenetic regulation plays an important role in the mechanisms of tumor progression.

Aim. To study the expression of microRNA-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b in melanoma tissue depending on the clinical and morphological characteristics of the tumor.

Materials and methods. The study included 21 patients with a verified diagnosis of cutaneous melanoma. The expression of miR-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b were studied in tumor tissue by real-time polymerase chain reaction. The patients are divided into 5 groups. The group 1 included patients with a tumor <0.75 mm thick (according to the Breslow classification), group 2 – 0.75–1.5 mm, group 3 – 1.51–3 mm, group 4 – 3–4 mm, group 5 – >4 mm. The control group consisted of 10 patients with skin nevi.

Results. The expression of microRNA-27a-3p was reduced in group 5 compared to group 2 by 1.7 times. At the same time, the expression of microRNA-16-5b was, on the contrary, increased by 21.7 times in group 5 compared to groups 3 and 4. Multidirectional changes in microRNA expression were revealed when comparing parameters in groups differing in the depth of invasion. There was a 4.0-fold decrease in the expression of microRNA-27a in the group with Clark invasion III compared to the group with Clark invasion II, which was accompanied by an increase in the expression of microRNA-16-5b and microRNA-125 by 8.7 and 19.8 times, respectively. Moreover, the presence of signs of ulceration was associated with a low level of expression of microRNA-27a-3p against the background of an increase in the expression of the transcription factor microRNA-16-5b and microRNA-34a-5p.

Conclusion. Thus, the features of microRNA expression in melanoma tissue have been identified. Changes in the expression of microRNA-27a-3p, -16-5b, -34a-5p and -125b are associated with the depth of its invasion and the presence of signs of invasive growth.

Keywords: cutaneous melanoma, microRNA, expression, invasive growth

For citation: Bogdanova V.A., Spirina L.V., Chizhevskaya S.Yu. Expression of microRNA-16-5b, microRNA-27a, -34a-5p, -125b, -181 and -193b in cutaneous melanoma tissue. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(4):100–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-4-100-105>

Введение

Меланома кожи до сих пор занимает лидирующие позиции по распространенности и частоте возникновения. Молекулярные изменения, происходящие во время патогенетических процессов инициации и прогрессирования меланомы, разнообразны и включают активирующие мутации в генах *BRAF* и *NRAS*, гиперактивацию пути PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/АКТ, инактивацию p53 и др. [1].

Эпигенетическая регуляция играет большую роль в механизмах опухолевой прогрессии. Широко известно, что РНК-интерференция значима для некодирующих последовательностей нуклеиновых кислот. При этом функции данных маркеров могут быть связаны с представлением их в качестве онкогенов и онкосупрессоров. Более того, выявлено, что несколько микроРНК вовлечены в биологию меланомы посредством модуляции экспрессии генов, участвующих в этих путях [2, 3].

Наиболее известной микроРНК с онкосупрессорной функцией является микроРНК-16 [4]. Результаты исследований показали, что уровни экспрессии микроРНК-27b снижены в образцах ткани меланомы по сравнению с таковыми в образцах соседних доброкачественных тканей, что связывают с активацией онкогена *MYC*, способного модулировать биологическое поведение клеток злокачественной меланомы [5].

К значимым онкосупрессорам относят также микроРНК-34a, которая вовлечена в регуляцию экс-

прессии гена-супрессора опухоли p53, блокирование рецепторов c-Met и активацию эпителиально-мезенхимального перехода [6].

МикроРНК-125b идентифицирована как онкомикроРНК, участвующая в развитии различных форм опухолей. Выявлено, что низкий уровень экспрессии этой микроРНК связан с распространенностью заболевания и наличием признаков инвазивного роста [7]. В настоящее время большое внимание уделяют Ras-ассоциированным микроРНК. Выявлено, что увеличение экспрессии микроРНК-146 в меланоме зависит от активации путей ERK и АКТ и в меньшей степени — от передачи сигналов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [8]. Кроме того, обнаружено, что индукция микроРНК-181 ассоциирована с формированием резистентности к ингибиторам BRAF [9]. В целом уже сформированы экспериментальные представления о вовлеченности микроРНК в механизмы опухолевой прогрессии, однако их значимость не подтверждена на клиническом материале.

Цель исследования — изучение экспрессии микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от клинко-морфологических характеристик опухоли.

Материалы и методы

В исследование включен 21 пациент с верифицированным диагнозом «меланома кожи различных локализаций и слизистых оболочек полости носа T1a–4bN0M0

I–IV стадий», получавших лечение в отделении опухолей головы и шеи Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Заболевание стадии T1aN0M0 выявлено у 4 (19 %) пациентов, T1bN0M0 – у 5 (23,5 %), T2bN0M0 – у 1 (5 %), T3aN0M0 – у 5 (23,5 %), T3bN0M0 – у 1 (5 %), T4aN0M0 – у 4 (19 %), T4bN0M0 – у 1 (5 %).

Пациенты разделены на 5 групп. В 1-ю группу вошли больные с опухолью толщиной <0,75 мм (по классификации Бреслоу), во 2-ю – 0,75–1,5 мм, в 3-ю – 1,51–3, в 4-ю – 3–4 мм, в 5-ю – >4 мм.

Изъязвление опухоли отмечалось у 9 (53 %) больных, у 8 (47 %) пациентов оно не наблюдалось. Глубина инвазии I степени (по классификации Кларка) не была зафиксирована, глубина инвазии II степени отмечена у 6 (35 %) пациентов, III степени – у 6 (35 %), IV степени – у 1 (6,5 %), V степени – у 4 (23,5 %).

Толщина опухоли по Бреслоу <0,75 мм зафиксирована в 2 (12 %) случаях; 0,75–1,5 мм – в 7 (41 %); 1,51–3 мм – в 1 (6 %); 3–4 мм – в 2 (12 %); ≤4,01 мм – в 5 (29 %). Группу контроля составили 10 пациентов с невусами кожи.

Выделение микроРНК. Для определения микроРНК использовали набор реагентов «Лира» («Биолабмикс», Россия) для выделения суммарной РНК и микроРНК. Качество выделенных нуклеиновых кислот оценено с помощью капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США). Индекс целостности РНК (RIN) составил 2,2–3,3.

Обратную транскрипцию микроРНК проводили с помощью набора реактивов обратной транскрипции (ОТ) M-MuLV-RH («Биолабмикс», Россия).

Количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени. Экспрессию матричной РНК определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с ОТ в реальном времени (RT-qPCR) на амплификаторе DT prime («ДНК технология», Россия). Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала 12,5 мкл «БиоМастер» HS-qPCR SYBR Blue («БиоЛабмикс», Россия), 300 нМ прямого, обратного и RT-праймеров и 50 нг комплементарной ДНК.

Праймеры для RT-qPCR: miR-16-5p – F: 5'-TAGCAGCACGTAAATATTGGCG-3'; R: 5'-TGCGTGTCGTGGAGTC-3'; miR-27a-3p – RT: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGACGCGGAAC-3'; miR-27a-3p – F: 5'-GCGGGCGTTTACAGTGGCTA-3'; miR-27a-3p – R: 5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; hsa-miR-125b – F: 5'-GGATTCCCTGAGACCCCTAAC-3'; R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT: 5'-GTCGTAT

CCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGACTGGATACGACTCACAAG-3'; hsa-miR-34a-5p – F: 5'-CGCGTGGCAGTGTCTTAGCT-3'; R: 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; RT: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCAC TGGATACGACACAACC-3'; hsa-miR-194 – F: 5'-CACGCATGTAACAGCAAC-3'; R: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'; RT: 5'-GTCGTATCGAGA. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл: 95 °C, 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов: первый шаг – 95 °C, 10 с, второй шаг – 60 °C, 20 с. Для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК использовали метод 2–ΔΔCt. Эндогенный контроль проводили с использованием экспрессии малой ядерной РНК RNU6.

Биоинформационный анализ. Для исследования генов-мишеней микроРНК проведен анализ баз данных HumanTargetScan (вер. 8.0) и miRTarBase (вер. 9.0).

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Результаты определения экспрессии генов представлены как медиана (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров оценивали по U-критерию Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования выявлено снижение уровней экспрессии микроРНК-27a-3p и микроРНК-16-5b, изучаемых в зависимости от классификации меланомы по Бреслоу (табл. 1). Экспрессия микроРНК-27a-3p в группе 5 (толщина опухоли >4 мм) была в 1,7 раза ниже по сравнению с группой 2 (толщина опухоли 0,75–1,5 мм). При этом экспрессия микроРНК-16-5b в группе 5, напротив, была в 21,7 раза выше по сравнению с группами 3 (толщина опухоли 1,51–3 мм) и 4 (толщина опухоли 3–4 мм).

Разнонаправленные изменения экспрессии микроРНК выявлены при сравнении показателей в группах, различающихся по глубине инвазии. Отмечено снижение экспрессии микроРНК-27a в 4 раза в группе с инвазией III степени (по классификации Кларка) по сравнению с глубиной инвазии II степени, что сопровождалось ростом экспрессии микроРНК-16-5b и микроРНК-125 в 8,7 и 19,8 раза соответственно (табл. 2).

Отмечено, что наличие изъязвления ассоциировано с разнонаправленными тенденциями в изучаемой панели маркеров (табл. 3). При этом наличие признаков изъязвления связано с низким уровнем экспрессии микроРНК-27a-3p на фоне роста экспрессии транскрипционных факторов микроРНК-16-5b и микроРНК-34a-5p.

Таблица 1. Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от толщины опухоли по Бреслоу, медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)

Table 1. Expression of microRNA-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b in melanoma tissue depending on Breslow, median (1st quarter; 3rd quartile)

МикроРНК MicroRNA	Группа 1 (толщина опухоли <0,75 мм; n = 2) Group 1 (tumor thickness <0.75 mm; n = 2)	Группа 2 (толщина опухоли 0,75–1,5 мм; n = 7) Group 2 (tumor thickness 0.75–1.5 mm; n = 7)	Группа 3 (толщина опухоли 1,51–3 мм; n = 1) и группа 4 (n = 2; 3–4 мм; n = 3) Group 3 (tumor thickness 1.51–3 mm; n = 1) and group 4 (n = 2; 3–4 mm; n = 3)	Группа 5 (толщина опухоли >4,0 мм; n = 5) Group 5 (tumor thickness > 4.0 mm; n = 5)
МикроРНК-193b MicroRNA-193b	1,52 (0,47; 2,46)	0,76 (0,29; 1,23)	0,56 (0,30; 1,02)	1,92 (0,00; 9,85)
МикроРНК-27a MicroRNA-27a	1,34 (0,78; 1,88)	1,62 (0,50; 2,14)	0,40 (0,15; 0,66)	0,93 (0,00; 1,87)*, **
МикроРНК-16-5b MicroRNA-16-5b	0,29 (0,04; 0,82)	0,09 (0,00; 0,50)	1,52 (0,02; 3,03)	0,07 (0,00; 0,14)*, ***
МикроРНК-125b25b MicroRNA-125b25b	1,53 (0,16; 4,60)	0,61 (0,20; 3,18)	0,81 (0,72; 1,21)	0,02 (0,00; 0,02)
МикроРНК-34a-5p MicroRNA-34a-5p	0,11 (0,00; 0,66)	0,84 (0,43; 1,11)	0,70 (0,25; 1,15)	0,16 (0,03; 0,35)

*Значимость различий по критерию Крускала–Уоллиса ($p < 0,05$). **Значимость различий по сравнению с группой 2 ($p < 0,05$).

***Значимость различий по сравнению с группами 3 и 4 ($p < 0,05$).

*Significance of differences by Kruskal–Wallis test ($p < 0.05$). **Significance of differences compared to group 2 ($p < 0.05$). ***Significance of differences compared with groups 3 and 4 ($p < 0.05$).

Таблица 2. Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от глубины инвазии по классификации Кларка, медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)

Table 2. Expression of microRNA-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b in melanoma tissue depending on Clark level of invasion, median (1st quarter; 3rd quartile)

МикроРНК MicroRNA	Глубина инвазии II степени Degree II invasion depth	Глубина инвазии III степени Degree III invasion depth
МикроРНК-193b MicroRNA-193b	1,52 (1,23; 2,46)	0,55 (0,29; 0,81)
МикроРНК-27a MicroRNA-27a	1,34 (0,61; 1,88)	0,33 (0,00; 0,66)*
МикроРНК-16-5b MicroRNA-16-5b	0,26 (0,01; 0,82)	2,27 (1,52; 3,03)*
МикроРНК-125 MicroRNA-125	0,16 (0,04; 1,53)	3,18 (0,25; 1,07)*
МикроРНК-34a-5p MicroRNA-34a-5p	0,63 (0,05; 1,15)	0,66 (0,25; 1,07)

*Значимость различий по сравнению с группой меланомы с глубиной инвазии II степени ($p < 0,05$).

*Significance of differences compared with melanoma group of grade II invasion depth ($p < 0.05$).

Таблица 3. Экспрессия микроРНК-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b и -193b в ткани меланомы в зависимости от наличия изъязвления, медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)

Table 3. Expression of microRNA-16-5b, -27a, -34a-5p, -125b and -193b in melanoma tissue depending on the presence of ulcerations, (1st quarter; 3rd quartile)

МикроРНК MicroRNA	Изъязвления нет No ulceration	Изъязвления есть Ulcerations are present
МикроРНК-193b MicroRNA-193b	9,85 (1,25;10,56)	0,76 (0,29; 1,23)
МикроРНК-27a MicroRNA-27a	1,74 (1,62; 1,87)	0,40 (0,15; 0,66)*
МикроРНК-16-5b MicroRNA-16-5b	0,07 (0,00; 0,14)	1,52 (0,02; 3,03)*
МикроРНК-125 MicroRNA-125	0,25 (0,02; 2,83)	0,40 (0,00; 0,81)
МикроРНК-34a-5p MicroRNA-34a-5p	0,03 (0,00; 0,16)	0,74 (0,25; 1,15)*

*Значимость различий по сравнению с группой без признаков изъязвления ($p < 0,05$).

*Significance of differences compared with group having no ulceration signs ($p < 0.05$).

Обсуждение

МикроРНК-27a-3p, -16-5b и -34a-5p относятся к значимым супрессорам опухолевого роста и ассоциированы с увеличением стадии заболевания и наличием признаков изъязвления в опухоли. При этом повышение уровня экспрессии микроРНК-125 наблюдалось только при наличии признаков инвазивного роста. В ходе нашего исследования на клиническом материале продемонстрировано, что эпигенетическая регуляция играет большую роль в онкогенезе; ранее это показали результаты ряда экспериментальных работ [2, 3].

Выявлено, что снижение экспрессии микроРНК-27b вовлечено в механизмы опухолевой прогрессии, что, вероятно, связано с активацией онкогена *МУС* [5]. При этом повышение уровня экспрессии микроРНК-16 и микроРНК-34a сопровождало появление признаков изъязвления и увеличение глубины инвазии. Полученные данные также подтверждают факт участия данных малых некодирующих последовательностей в механизмах инактивации онкогена *p53*, что отягощает течение патологического процесса [6]. При этом для микроРНК-125b получены противоположные данные о росте уров-

ня ее экспрессии с увеличением глубины инвазии, что продемонстрировано в работе J. Yan и соавт. [7]. Так, для группы высокой экспрессии микроРНК-125 был характерен более благоприятный прогноз, чем для группы низкой экспрессии этой микроРНК, при которой могло наблюдаться метастазирование меланомы в лимфатические узлы и другие органы [10]. Вероятно, изменение молекулярной картины опухоли отражает ее биологические особенности, а микроРНК, являясь значимыми регуляторами экспрессии транскрипционных, ростовых факторов, могут опосредованно влиять на интенсивность процессов опухолевого роста.

Заключение

Таким образом, выявлены особенности экспрессии микроРНК в ткани меланомы. Изменение экспрессии микроРНК-27a-3p, -16-5b, -34a-5p и -125b связано с толщиной опухоли, глубиной ее инвазии и наличием признаков инвазивного роста. Представленные данные свидетельствуют о возможной практической значимости этих параметров в диагностике меланомы кожи и контроле над ее лечением.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Никольников К.В., Богданова В.А., Спирина Л.В. и др. Экспрессия транскрипционных, ростовых факторов, компонентов сигнального пути АКТ/mTOR, рецепторов и лигандов программируемой клеточной гибели ткани меланомы. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(1):46–54. DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-1-46-54
Nikulnikov K.V., Bogdanova V.A., Spirina L.V. et al. Transcriptional, growth factors, components of the AKT/mTOR signaling pathway, receptors and ligands of programmed cell death expression in melanoma. Успехи молекулярной онкологии = Advances in Molecular Oncology 2024;11(1):46–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2024-11-1-46-54
2. Ghafouri-Fard S., Gholipour M., Taheri M. MicroRNA signature in Melanoma: biomarkers and therapeutic targets. Front Oncol 2021;11:608987. DOI: 10.3389/fonc.2021.608987
3. Timár J., Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. Int J Mol Sci 2022;23(10):5384. DOI: 10.3390/ijms23105384. PMID: 35628196
4. Gautron A., Migault M., Bachelot L. et al. Human TYRP1: two functions for a single gene? Pigment Cell Melanoma Res 2021;34(5):836–52. DOI: 10.1111/pcmr.12951
5. Tian Y., Zeng J., Yang Z. MicroRNA-27b inhibits the development of melanoma by targeting MYC. Oncol Lett 2021;21(5):370. DOI: 10.3892/ol.2021.12631
6. Hwang T.I., Cui Y.C., Chen Y.C. et al. Tumor suppressive functions of hsa-miR-34a on cell cycle, migration and protective autophagy in bladder cancer. Int J Oncol 2023;62(5):66. DOI: 10.3892/ijo.2023.5514
7. Yan J., Jiang Q., Lu H. et al. Association between microRNA-125b expression in formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissues and prognosis in patients with melanoma. Oncol Lett 2019;18(2):1856–62. DOI: 10.3892/ol.2019.10506
8. Anelli V., Ordas A., Kneitz S. et al. Ras-Induced miR-146a and 193a target Jmjd6 to regulate melanoma progression. Front Genet 2018;9:675. DOI: 10.3389/fgene.2018.00675
9. Barbato A., Iuliano A., Volpe M. et al. Integrated genomics identifies miR-181/TFAM pathway as a critical driver of drug resistance in melanoma. Int J Mol Sci 2021;22(4):1801. DOI: 10.3390/ijms22041801
10. Poniewierska-Baran A., Zadroga L., Danilyan E. et al. MicroRNA as a diagnostic tool, therapeutic target and potential biomarker in cutaneous malignant melanoma detection-narrative review. Int J Mol Sci 2023;24(6):5386. DOI: 10.3390/ijms24065386

Вклад авторов

В.А. Богданова: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Л.В. Спирина: написание текста статьи, разработка дизайна исследования;
С.Ю. Чижевская: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

V.A. Bogdanova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;
L.V. Spirina: article writing, research design development;
S.Yu. Chizhevskaya: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID authors

В.А. Богданова / V.A. Bogdanova: <https://orcid.org/0009-0003-8473-4182>
Л.В. Спирина / L.V. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>
С.Ю. Чижевская / S.Yu. Chizhevskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2974-4778>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». Пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russia. The patients signed a voluntary consent to participate in the study.

Статья поступила: 05.09.2024. Принята к публикации: 08.10.2024. Опубликовано онлайн: 20.01.2025.

Article submitted: 05.09.2024. Accepted for publication: 08.10.2024. Published online: 20.01.2025.