

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-7-12>

МикроРНК — биомаркер агрессивности меланомы хориоидеи

А.Ф. Бровкина^{1, 2}, Н.Д. Цыбикова^{1, 2} ✉¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия² Московский городской офтальмологический центр «ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П. Боткина"» Департамента здравоохранения города Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

Почти 50 % микроРНК (семейство малых некодирующих РНК) связаны с участками генома, отвечающими за развитие опухолей, исполняя роль онкогенов или генов-супрессоров опухоли. В 2008 г. появились сообщения о возможности использования микроРНК в качестве прогностического биомаркера риска метастазирования увеальной меланомы. Первоначально исследовали микроРНК в образцах меланомы, позднее была показана возможность использования для этих целей плазмы крови. **Цель работы** — изучить характер экспрессии микроРНК-146а, микроРНК-155, микроРНК-223, микроРНК-126, микроРНК-27b, циркулирующих в плазме крови больных меланомой хориоидеи (МХ), и определить их значимость в прогнозировании возможных гематогенных метастазов. **Материал и методы.** В исследование включены 84 больных МХ 35–86 лет (в ср. $63,4 \pm 1,2$ года). Толщина МХ варьировала в пределах 0,77–17,19 мм (в ср. $7,21 \pm 0,43$ мм). Контрольную группу составили 28 волонтеров 45–78 лет (в ср. $62,90 \pm 1,42$ года). Уровни экспрессии микроРНК, циркулирующих в плазме крови, определяли методом количественной полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Показано увеличение уровня экспрессии микроРНК-155, микроРНК-146а, микроРНК-126, микроРНК-223 и микроРНК-27b, циркулирующих в плазме крови, у всех 84 больных МХ по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** Исследование уровня микроРНК (микроРНК-146, микроРНК-155, микроРНК-223, микроРНК-126 и микроРНК-27b) в плазме крови больных МХ может быть использовано как для подтверждения диагноза МХ в трудных диагностических случаях, так и для определения агрессивности течения опухоли и прогнозирования скрытого метастазирования.

Ключевые слова: меланома хориоидеи; микроРНК-146а; микроРНК-155; микроРНК-223; микроРНК-126; микроРНК-27b; биомаркер

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Бровкина А.Ф., Цыбикова Н.Д. МикроРНК — биомаркер агрессивности меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 7–12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-7-12>

MicroRNA — biomarker of aggressiveness of choroidal melanoma

Alevtina F. Brovkina^{1, 2}, Natalia D. Tsybikova^{1, 2} ✉¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia² Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia
natashatd@bk.ru

Almost 50 % of microRNAs (a family of small noncoding RNAs) are associated with the regions of the genome responsible for the development of tumors. These microRNAs play the role of oncogenes or tumor suppressor genes. In 2008, there were reports of the possibility of using microRNA as a predictive biomarker of the metastatic risk of uveal melanoma. Initially, microRNAs were investigated in melanoma samples; later, the possibility of using blood plasma for these purposes was shown. **Purpose:** to study the character of expression of miRNA-146a, miRNA-155, miRNA-223, miRNA-126, miRNA-27b in the blood plasma of patients with choroidal melanoma (CM) and determine their significance in predicting possible hematogenous metastases. **Material and methods.** The study included 84 patients with CM aged 35–86

(ave 63.4 ± 1.2 yrs). The thickness of the CM varied in the range of 0.77–17.19 mm (ave 7.21 ± 0.43 mm). The control group consisted of 28 volunteers aged 45–78 (62.90 ± 1.42 yrs). MicroRNA expression levels were determined by quantitative PCR. **Results.** An increase in the expression level of miRNA-155, miRNA-146a, miRNA-126, miRNA-223, and miRNA-27b in blood plasma in all 84 patients with CM was revealed. **Conclusion.** The study of miRNA levels (miRNA-146, miRNA-155, miRNA-223, miRNA-126 and miRNA-27b) in the blood plasma of patients with CM can be used both to confirm the diagnosis of CM in difficult diagnostic cases and to determine the aggressiveness of the course tumor and prediction of metastasis.

Keywords: choroidal melanoma; miRNA-146a; miRNA-155; miRNA-223; miRNA-126; miRNA-27b; biomarker

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Brovkina A.F., Tsybikova N.D. MicroRNA — biomarker of aggressiveness of choroidal melanoma. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 7–12 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-7-12>

Меланома сосудистой оболочки — одна из самых злокачественных опухолей. Показатели частоты регистрируемых случаев увеальной меланомы (УМ) варьируют в пределах 4,5–12,0 на 1 млн популяции. Столь большие расхождения в цифрах обусловлены различием географических регионов, этнической принадлежностью, гендерными различиями и возрастом [1, 2]. В целом в мире ежегодно регистрируют около 7000 новых случаев УМ [3]. Доказано ежегодное увеличение ее частоты в Европе с юга на север: в Испании, Италии, Португалии регистрируют 2 случая на 1 млн в год, в Норвегии, Дании и Швеции — 9 [4]. Это подтверждают и показатели ежегодной заболеваемости УМ в Африке (0,2 случая на 1 млн населения) и Корее (0,6 случая на 1 млн) [5]. В Австралии заболеваемость УМ приближена к северной части Европы и составляет ежегодно 11 на 1 млн популяции [6]. В России УМ ежегодно регистрируют у 10–12 человек на 1 млн популяции. В Москве с ее многомиллионным населением эти ежегодные показатели колеблются в пределах 10–12 человек на 1 млн взрослой популяции [7]. В 92 % случаев первично поражается хориоидея [7, 8]. Гематогенное метастазирование меланомы хориоидеи (МХ) и смертность, несмотря на успехи ее локального разрушения, остаются высокими. Риск развития метастазов у больных МХ намного выше, чем у пациентов с первичной кожной меланомой [9]. Таргетным органом гематогенного метастазирования остается печень [10]. Почти 90 % больных погибают в течение 5 лет с момента постановки диагноза [11]. До 2 % пациентов при первичном обращении с глазными симптомами могут иметь метастазы. Одним из клинических факторов риска развития метастазов, как и прежде, остаются размеры опухоли [12]. К сожалению, МХ все еще выявляют на поздних стадиях роста, когда их толщина превышает 5 мм, а диаметр — 15 мм [7, 8]. Показано, что 5-летняя смертность при МХ диаметром более 15 мм достигает 53 % [9]. Оптимальными методами выявления метастазов считают магнитно-резонансную томографию (МРТ), оптическую когерентную томографию (КТ) и ПЭТ-КТ [12, 13]. В литературе описаны морфологически доказанные случаи метастазирования МХ в печень и через 40 лет после лечения первичной МХ [14]. Это связано скорее всего со способностью меланомы продуцировать субклинические метастазы, которые длительное время остаются «спящими» и нераспознанными.

В начале XXI в. были выделены микроРНК — семейство малых некодирующих РНК, отвечающих за регуляцию широкого спектра биологических процессов, в том числе и за канцерогенез [15]. До последнего времени зарегистрированы и продолжают оцениваться более 2600 полностью аннотированных микроРНК, идентифицированных в геноме человека [16], которые, как полагают, регулируют от 30 до 60 % мРНК

(матричной РНК) человека. Почти 50 % микроРНК связаны с участками генома, отвечающими за развитие опухоли, исполняющими роль онкогенов или их генов-супрессоров. Они распознают и связываются с молекулами-мишенями, индуцируют деградацию мРНК или посттранскрипционную регуляцию трансляции мРНК, дифференцировку клеток, клеточный цикл, пролиферацию и апоптоз. Первое сообщение о возможности использования микроРНК в качестве прогностического биомаркера риска метастазирования УМ появилось в 2008 г. [17]. В течение одного года из метастазов УМ были выделены и идентифицированы 11 микроРНК, циркулирующих в плазме крови больного [18]. К 2020 г. определены микроРНК, потенциально связанные с прогрессированием УМ и риском метастазирования. К ним отнесены активизирующие онкогенез УМ: микроРНК-20a, микроРНК-let-7b, микроРНК-124, микроРНК-142, микроРНК-155, микроРНК-199 и микроРНК-224; подавляющие опухолевый иммунитет: микроРНК-181a, микроРНК-211 [19]. Ранее было показано, что в плазме крови повышаются уровни микроРНК-125b, микроРНК-146a, микроРНК-223 и из перечисленных выше — микроРНК-20a и микроРНК-155, а уровни микроРНК-181a снижаются на фоне метастазирования УМ [20]. Таким образом, участие двух микроРНК (146a и 155), вероятнее всего принимающих участие в метастазировании меланомы, подтверждено дважды. Первоначально изучалась функциональная роль конкретных микроРНК в клеточных линиях *in vitro* и образцах меланомы [21]. Оказалось возможным использовать с диагностической и прогностической целями микроРНК из плазмы крови и циркулирующих экзосом [22]. В плазме крови больных УМ, подвергшихся энуклеации, идентифицировано 8 дифференциально экспрессируемых микроРНК: микроРНК-146a, микроРНК-523 — активизировали онкогенез, микроРНК-19a, микроРНК-30d, микроРНК-127, микроРНК-451, микроРНК-518f и микроРНК-1274b — подавляли противоопухолевый иммунитет [23]. МикроРНК попадают в жидкости организма, в том числе и в плазму крови, пассивным высвобождением или в результате активной секреции. Разрушенные и апоптотические клетки могут выделять микроРНК пассивным путем. Однако в литературе есть сведения, указывающие и на способность клетки самой опухоли секретировать микроРНК в микровезикулах. Из клеток секретируются 2 типа микровезикул: экзосомы и сбрасывающие пузырьки. Публикаций, посвященных роли микроРНК их комбинаций у больных именно МХ, практически нет. Обсуждаются результаты по УМ, однако МХ имеют не только свои клинические особенности, но и отличаются по характеру течения. Кроме того, некоторые микроРНК в исследованиях демонстрируют противоречивые резуль-

таты. Не исключено, что такие расхождения обусловлены различными по качеству образцами опухоли, разными критериями классификации и включения, используемыми в каждом исследовании, вариациями обработки образцов, предшествующими цитотоксическими обработками, неоднородностью опухоли и недооценкой гипоксии и инфекции [24]. Несмотря на проведенные исследования, прогностическое и терапевтическое значение микроРНК, связанное с МХ, остается малоизученным.

ЦЕЛЬ работы — изучить уровень экспрессии микроРНК-146а, микроРНК-155, микроРНК-223, микроРНК-126, микроРНК-27b, циркулирующих в плазме крови больных МХ, и определить их значимость в прогнозировании возможных гематогенных метастазов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 84 больных МХ 35–86 лет (в среднем $63,4 \pm 1,2$ года). Толщина МХ варьировала в пределах 0,77–17,19 мм (в среднем $7,21 \pm 0,43$ мм). До лечения всем пациентам проведено плановое офтальмологическое обследование по общепринятой схеме с обязательным ультразвуковым сканированием, эхобиометрией, ОКТ, цифровым фотографированием глазного дна. С целью исключения метастазов всем проведено обследование органов грудной клетки (КТ) и печени (МРТ). Контрольную группу составили 28 волонтеров 45–78 лет (в среднем $62,90 \pm 1,42$ года), не имеющих опухолевых или хронических аутоиммунных заболеваний. Образцы периферической крови пациентов объемом 4 мл собирались в одноразовые пробирки с антикоагулянтом этилендиаминуксусной кислотой (ЭДТА), затем их центрифугировали в течение 10 мин при 2000 оборотов в минуту. По окончании центрифугирования плазму объемом 2 мл отделяли от клеточного осадка и переносили в стерильные пробирки. Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводили с использованием реагента Qiazol и набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Хильден, Германия). Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендованным протоколом. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени ставилась на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Геркулес, США). Экспрессия микроРНК была нормализована относительно экзогенного контроля cel-miR-39-3p и выражалась в относительных единицах, равных $2^{-\Delta C_t}$, где ΔC_t — рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39-3p.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартных методов, используя программное обеспечение Microsoft Office Excel и пакет прикладных программ Statistica v.13.0, StatSoft Inc (США). Критический уровень значимости принимали равным 5 %, отвергая нулевую гипотезу при $p < 0,05$. Уровень экспрессии каждой микроРНК рассчитывали в процентах по отношению к соответствующему контролю.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение экспрессии микроРНК-155, микроРНК-146а, микроРНК-126, микроРНК-223 и микроРНК-27b в плазме крови выявлено у всех 84 больных МХ. Однако показатели их оказались неравнозначными (рис. 1).

Меньший уровень экспрессии (62 %) отмечен по микроРНК-155, хотя ее и относят к наиболее активной при всех типах опухолей, как в ткани опухоли, так и в биологических жидкостях [25]. Увеличение экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-126 в плазме крови обследованных больных достигало 69 и 115 % соответственно по сравнению с контролем. Более чем в 3 раза оказались увеличенными экспрессии микроРНК-27b (304 %) и микроРНК-223 (372 %). Таким образом, все использованные микроРНК ответили повышенной экспрессией на фоне одиночного узла МХ. По данным литературы, активизацию микроРНК-155 в плазме крови наблюдали у больных как с локальным узлом УМ без метастазов, так и на фоне ее гематогенного метастазирования [17]. Повышение экспрессии микроРНК-146а, микроРНК-155 и микроРНК-223 в плазме крови у пациентов с УМ на момент постановки диагноза по сравнению с контролем обнаруживали и другие авторы [20]. R. Zhang и соавт. [26] оценивают микроРНК-223 как новый важный биомаркер по скринингу рака в периферической крови и тканях, но оставляют невыясненным вопрос: микроРНК-223-3p (из семейства микроРНК-223) в онкогенезе подавляется или активируется? Что касается микроРНК-126 и микроРНК-27b, то о них пока известно немного. Есть сведения о роли микроРНК-126 в онкогенезе сквамозно-клеточного рака языка и гепатоцеллюлярного рака [27]. МикроРНК-27b также принимает участие в развитии и росте сквамозно-клеточного рака языка и рака яичника. Роль этих микроРНК в онкогенезе конкретно УМ не изучена. А между тем именно эти биомаркеры показали наибольшую экспрессию при МХ у больных нашей группы.

На 2-м этапе исследования предстояло выяснить, влияют ли размеры МХ на экспрессию вышеперечисленных микроРНК. По степени проминенции меланомы больных разделили на традиционные 3 группы: начальные МХ (толщина до 3 мм), средние (3,11–4,99 мм) и большие (толщина более 5 мм). Уровень экспрессии микроРНК с учетом проминенции МХ представлен на рисунке 2.

Рис. 1. Уровни экспрессии микроРНК у больных МХ (%) в сравнении с контрольной группой (контроль — 100 %). Представленные различия статистически достоверны ($p < 0,05$)

Fig. 1. Levels of microRNA expression patients CM (%) compared with the control group (control — 100 %). The presented differences are statistically significant ($p < 0.05$)

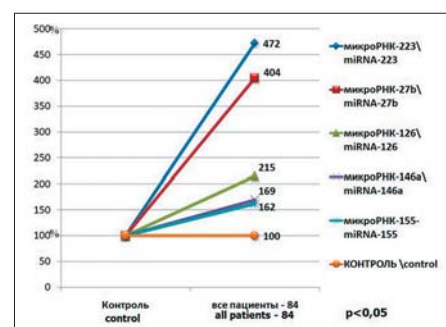


Рис. 2. Повышение экспрессии микроРНК в зависимости от размеров МХ (%) в сравнении с контрольной группой (контроль — 100 %). Различия статистически достоверны, исключения отмечены * ($p > 0,05$) — недостоверные результаты

Fig. 2. Increase in miRNA expression depending on the size of CM (%) in comparison with the control group (control — 100 %). The differences are statistically significant, the exceptions are marked * ($p > 0.05$) — unreliable results

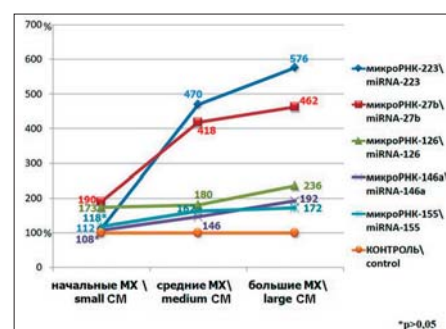


Таблица 1. Рост экспрессии микроРНК в плазме крови с учетом проминенции меланомы
Table 1. Growth of microRNA expression in blood plasma taking into account the prominence of melanoma

Проминенция МХ, мм (в среднем) CM prominence, mm (in average)	n	Увеличение экспрессии микроРНК в % (по сравнению с контролем) Increase in miRNA expression in % (as compared to the control)				
		223	27b	126	146a	155
0,77–2,8 (2,09 ± 0,15)	16	12	90	73	8*	18*
3,11–4,99 (4,35 ± 0,19)	13	370	318	80	46	62
5,03–6,92 (6,02 ± 0,17)	16	386	337	82	62	67
7,07–10 (8,50 ± 0,25)	17	424	351	129	85	72
10,41–17,19 (12,5 ± 0,4)	22	582	390	179	123	77
		> 48,5	> 4,3	> 2,5	> 15,4	> 4,3

Примечание. * — отличия от контроля статистически недостоверны $p = 0,421$, $p = 0,180$ соответственно. В остальных случаях различия статистически достоверны. n — количество глаз.

Note. * — differences as compared to control are statistically unreliable, $p = 0.421$, $p = 0.180$ (respectively). In other cases, the differences are statistically significant. n — number of eyes

Большую зависимость увеличения экспрессии от начальных до больших МХ показали микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-126. Но, разделив большие МХ на более мелкие группы (табл. 1), мы получили достоверное подтверждение увеличения активности всех микроРНК по мере роста меланомы.

Несмотря на меньшую степень увеличения экспрессии микроРНК-146a и микроРНК-155 при начальных МХ по сравнению с контрольной группой, в группе больших опухолей имеется четкая закономерность роста экспрессии этих микроРНК по мере увеличения толщины опухоли, и при МХ с проминенцией более 10 мм экспрессия микроРНК-146a увеличивается в 15,4 раза, а микроРНК-155 — в 4,3 раза по сравнению с группой начальных МХ. Показательным оказался значительный рост экспрессии в группе начальных МХ по микроРНК-126 и микроРНК-27b (на 73 и 90 % соответственно) по сравнению с контрольной группой. Однако рост экспрессии несколько замедлялся по мере увеличения проминенции опухоли. Но при больших МХ (толщиной от 10 мм и более) рост экспрессии микроРНК-126 и микроРНК-27b нарастал и разница в уровне экспрессии по сравнению с начальными МХ составляла 2,5 и 4,3 раза соответственно. Большой уровень роста экспрессии показала микроРНК-223: увеличение роста экспрессии между группами начальных и средних меланом составило 30,8 раза, а разница уровней экспрессии микроРНК начальных и самых больших меланом (от 10 мм и более по толщине) составила 48,5 раза. В целом по всей группе исследованных микроРНК (146a, 155, 223, 126 и 27b) получено достоверное увеличение уровня их экспрессии, обусловленное не только присутствием МХ, но и ее толщиной.

Клиницистам известно влияние локализации МХ на витальный

прогноз. Более агрессивно ведет себя меланома преэквадориальной локализации и особенно при распространении на цилиарное тело [28]. В связи с этим все 84 больных были разделены на 2 группы с учетом локализации опухоли: преэквадориальная локализация МХ (9 человек) и постэквадориальная (75 человек). Характер изменения экспрессии исследованных микроРНК представлен в таблице 2.

Повышение уровня экспрессии четырех микроРНК (223, 27b, 126, 155) в плазме крови больных МХ преэквадориальной локализации практически в 2 раза подтверждает наиболее злокачественное течение меланомы при распространении на цилиарное тело, что, следовательно, ухудшает витальный прогноз.

Больным с большими МХ (55 человек) выполнена энуклеация. В 39 случаях выявлена веретенноклеточная меланома, в 6 — смешанная с преобладанием веретенообразных клеток. Эти больные составили 1-ю группу для исследования уровня экспрессии микроРНК. Во 2-ю группу вошли 4 больных с эпителиоидно-клеточной МХ (рис. 3). Графики четко демонстрируют увеличение экспрессии микроРНК (146a, 155, 126, 27b, 223) в обеих группах и большее увеличение экспрессии у больных с эпителиоидно-клеточной МХ. Правда, процент повышения экспрессии колеблется

Рис. 3. Экспрессия микроРНК с учетом морфологической характеристики МХ (%) в сравнении с контрольной группой (контроль — 100 %). Различия статистически достоверны, исключения отмечены * ($p > 0,05$) — недостоверные результаты

Fig. 3. MicroRNA expression taking into account the morphological characteristics of CM (%) in comparison with the control group (control — 100 %). The differences are statistically significant, the exceptions are marked * ($p > 0.05$) — unreliable results

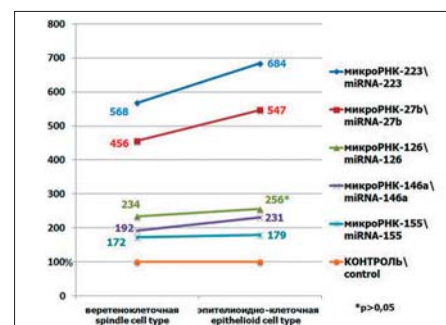


Таблица 2. Уровень микроРНК в плазме крови с учетом локализации МХ
Table 2. Plasma microRNA level taking into account CM localization

Локализация опухоли Tumor localization	n	Увеличение экспрессии микроРНК в % (по сравнению с контролем) Increase in miRNA expression in % (as compared to the control)				
		27b	126	146a	155	223
Преэквадориально Pre-equatorially	9	460	216	146*	84	660
Постэквадориально Post-equatorially	75	284	103	61*	59	336

Примечание. * — представленные различия с контролем статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note. * — the presented differences as compared to control are statistically significant ($p < 0.05$).

от 7 до 116, но различия статистически достоверны. Исключением оказалось только повышение экспрессии микроРНК-126, оно не достоверно ($p = 0,094$), но в совокупности с показателями всех микроРНК экспрессию микроРНК-126 можно расценивать как стремящуюся к повышению, т. е. как «тенденцию к достоверности» [22]. Нельзя не согласиться с мнением, что уровень экспрессии микроРНК можно считать признаком опухолевой патологии, позволяющей до проявления клинических симптомов метастаза прогнозировать их развитие [29].

ВЫВОДЫ

1. Подтверждено увеличение уровня экспрессии микроРНК-223, микроРНК-126 и микроРНК-27b в плазме крови больных МХ на ранних стадиях развития одиночного узла опухоли (минимальная проминенция 0,77 мм).

2. Впервые показано участие микроРНК-27b в развитии и росте МХ.

3. Превышение уровня экспрессии микроРНК по сравнению с контролем в 2,5 раза и более свидетельствует об агрессивности МХ и возможном наличии скрытых метастазов.

4. Превалирование увеличения экспрессии микроРНК в плазме крови при локализации МХ в преэкуваториальной области подтверждает ее неблагоприятное влияние на течение опухолевого процесса и витальный прогноз.

Литература/References

1. Carvajal R.D., Schwartz G.K., Tezel T., et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101 (1): 38–44. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309034
2. Maheshwari A., Finger P.T. Cancers of the eye. *Cancer Metastasis Rev.* 2018; 37 (4): 677–90. doi: 10.1007/s10555-018-9762-9
3. Helgadottir H., Höiom V. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl. Clin. Genet.* 2016; 9: 147–55. doi:10.2147/TACG.S69210
4. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., et al. EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007; 114 (12): 2309–15. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.032
5. Park S.J., Oh C.M., Kim B.W., et al. Nationwide incidence of Ocular Melanoma in South Korea by Using the National Cancer Registry Database (1999–2011). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (8): 4719–24. doi:10.1167/iovs.15-16532
6. Singh N., Seregard S., Singh A.D. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. In: Damato B., Singh A. (eds). *Clinical Ophthalmic Oncology*. Springer, Cham: 53–69. https://doi.org/10.1007/978-3-030-17879-6_4
7. Бровкина А.Ф. Локальное лечение меланом хориоидеи: возможности и ограничения. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (4): 52–60. [Brovkina A.F. Local treatment of choroidal melanoma: possibilities and limitations. *Vestnik oftal'mologii.* 2018; 134 (4): 52–60 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201813404152
8. Damato E.M., Damato B.E. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology.* 2012; 119 (8): 1582–1589. doi:10.1016/j.ophtha.2012.01.048
9. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011; 118 (9): 1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
10. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133 (4): 376–83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5395

11. Nezu N., Goto H., Umazume K., et al. Clinical analysis of uveal melanoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2017; 121 (5): 413–8.
12. Bellerive C., Ouellet E., Kamaya A., Singh A.D. Liver imaging techniques: recognition of uveal melanoma metastases. *Ocul. Oncol. Pathol.* 2018; 4 (4): 254–60. doi: 10.1159/000485424
13. Гришина Е.Е., Степанова Е.А., Богатырев А.М. Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет? *Альманах клинической медицины.* 2019; 47 (8): 712–20. [Grishina E.E., Stepanova E.A., Bogatyrev A.M. The diagnosis of metastatic uveal melanoma. What has changed during 10 years? *Almanac of Clinical Medicine.* 2019; 47 (8): 712–20 (in Russian)]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-050
14. Diener-West M., Reynolds S.M., Agugliaro D.J., et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123 (12): 1639–43. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639
15. Peng Y., Croce C.M. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct. Target Ther.* 2016; 1: 15004. doi:10.1038/sigtrans.2015.4
16. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47 (1): 155–62. doi: 10.1093/nar/gky1141
17. Worley L.A., Long M.D., Onken M.D., Harbour J.W. Micro-RNAs associated with metastasis in uveal melanoma identified by multiplexed microarray profiling. *Melanoma Research.* 2008; 18 (3): 184–90. doi: 10.1097/CMR.0b013e3282feac66
18. Radhakrishnan A., Badhrinarayanan N., Biswas J., Krishnakumar S. Analysis of chromosomal aberration (1, 3, and 8) and association of microRNAs in uveal melanoma. *Mol. Vis.* 2009; 15: 2146–54. PMID: 19898689
19. Aughton K., Kalirai H., Coupland S.E. MicroRNAs and uveal melanoma: understanding the diverse role of these small molecular regulators. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (16): 5648. doi:10.3390/ijms21165648
20. Achberger S., Aldrich W., Tubbs R., et al. Circulating immune cell and microRNA in patients with uveal melanoma developing metastatic disease. *Mol. Immunol.* 2014; 58 (2): 182–86. doi:10.1016/j.molimm.2013.11.018
21. Li Z., Yu X., Shen J., Jiang Y. MicroRNA dysregulation in uveal melanoma: a new player enters the game. *Oncotarget.* 2015; 6 (7): 4562–8. doi:10.8632/oncotarget.2923
22. Triozzi P.L., Achberger S., Aldrich W., et al. Association of tumor and plasma microRNA expression with tumor monosomy-3 in patients with uveal melanoma. *Clin. Epigenetics.* 2016; 8: 80. doi: 10.1186/s13148-016-0243-0
23. Russo A., Caltabiano R., Longo A., et al. Increased Levels of miRNA-146a in serum and histologic samples of patients with uveal melanoma. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 424. doi: 10.3389/fphar.2016.00424
24. Rodriguez M.F.B., Fernandez M.B., Baameiro L.N., et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: current perspectives. *Clin. Ophthalmol.* 2020; 14: 157–69. doi: 10.2147/OPHT.S199064
25. Iorio M.V., Croce C.M. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol. Med.* 2017; 9 (6): 852–8. doi: 10.15252/emmm.201707779
26. Zhang R., Zhang L.J., Yang M.L., et al. Potential role of microRNA-223-3p in the tumor genesis of hepatocellular carcinoma: A comprehensive study based on data mining and bioinformatics. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (2): 2211–28. doi: 10.3892/mmr.2017.8167
27. Bao J., Yu Y., Chen J., et al. MiR-126 negatively regulates PLK-4 to impact the development of hepatocellular carcinoma via ATR/CHEK1 pathway. *Cell Death Dis.* 2018; 9 (10): 1045. doi: 10.1038/s41419-018-1020-0
28. Miguel D., de Frutos-Baraja J.M., López-Lara F., et al. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part I. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2018; 10 (4): 337–46. doi: 10.5114/jcb.2018.77849
29. Wu T., Lin Y., Xie Z. MicroRNA-1247 inhibits cell proliferation by directly targeting ZNF346 in childhood neuroblastoma. *Biol. Res.* 2018; 51 (1): 13. doi:10.1186/s40659-018-0162y

Вклад авторов в работу: А.Ф. Бровкина — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Н.Д. Цыбикова — сбор, статистическая обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи.

Author's contribution: A.F. Brovkina — concept and design of research, final preparation of the article for publication; N.D. Tsybikova — data collection, processing and interpretation, writing of the article.

Поступила: 15.04.2021. Переработана: 30.05.2021. Принята к печати: 03.06.2021

Originally received: 15.04.2021. Final revision: 30.05.2021. Accepted: 03.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия

² Московский городской офтальмологический центр «ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П. Боткина"» Департамента здравоохранения города Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия
Алевтина Федоровна Бровкина — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии¹; врач-офтальмолог онкологического отделения², ORCID iD 0000-0001-6870-1952

Наталья Дашазгбеевна Цыбикова — аспирант кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог поликлинического отделения № 2², ORCID iD 0000-0003-2525-3082

Для контактов: Наталья Дашазгбеевна Цыбикова,
natashatd@bk.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya st., Moscow, 123995, Russia

² Botkin Hospital, Moscow, 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Alevtina F. Brovkina — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, professor at the department of ophthalmology¹, ophthalmologist at the oncology department², ORCID iD 0000-0001-6870-1952

Natalia D. Tsybikova — PhD student, department of ophthalmology¹, ophthalmologist at the polyclinic department no. 2², ORCID iD 0000-0003-2525-3082

Contact information: Natalia D. Tsybikova,
natashatd@bk.ru