Лабораторная служба
2024, Т. 13, №3, с.42–49
https://doi.org/10.17116/labs20241303142

Laboratory Service
2024, vol. 13, no. 3, pp. 42–49
https://doi.org/10.17116/labs20241303142

Экзосомальные некодирующие РНК как потенциальные биомаркеры в диагностике и прогнозировании рака легкого. Обзор литературы

© А.А. КИРЕЕВ[1, 2], М.А. СЕМУШИНА[1], А.Б. СЕМЕНОВА[1]

[1]ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак легкого — группа опухолевых поражений, широко распространенная среди пациентов с онкологическими заболеваниями. Рак легкого занимает лидирующее место в структуре смертности пациентов со злокачественными новообразованиями. Поздняя выявляемость, а следовательно, низкий успех терапии и высокие показатели смертности определяют заболевание как глобальную медико-социальную проблему и диктуют необходимость разработки и применения точных и надежных методов его верификации и лечения. В связи с активным поиском малоинвазивных методов диагностики в онкологии экзосомальные некодирующие РНК рассматриваются в последнее время в качестве потенциальных биомаркеров для эффективной верификации и прогнозирования опухолевых поражений легкого. Данный обзор посвящен анализу имеющихся в литературе данных о роли экзосомальных некодирующих РНК в канцерогенезе при опухолях легкого, а также о возможностях их использования для малоинвазивной диагностики и прогнозирования рака легкого. Обзор составлен с использованием информационных ресурсов PubMed, eLibrary и Google Scholar.

Ключевые слова: *рак легкого, диагностика рака легкого, экзосомальные микроРНК, некодирующие РНК, жидкая биопсия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Киреев А.А. — https://orcid.org/0000-0002-1366-7504
Семушина М.А. — https://orcid.org/0009-0006-2819-2851
Семенова А.Б. — https://orcid.org/0000-0002-8433-0837
Автор, ответственный за переписку: Киреев Андрей Андреевич — e-mail: aa.kireev@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Киреев А.А., Семушина М.А., Семенова А.Б. Экзосомальные некодирующие РНК как потенциальные биомаркеры в диагностике и прогнозировании рака легкого. Обзор литературы. *Лабораторная служба*. 2024;13(3):42–49. https://doi.org/10.17116/labs20241303142

Exosomal non-coding RNAs as potential biomarkers in the diagnosis and prognosis of lung cancer. Review

© A.A. KIREEV[1, 2], M.A. SEMUSHINA[1], A.B. SEMENOVA[1]

[1]Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

Lung cancer is a widespread group of tumor lesions among patients with cancer. Late diagnosis and, consequently, the low success of treatment and high mortality rate make this disease a global medical and social issue. This necessitates the development and implementation of accurate and reliable methods for its detection and treatment.

Due to the ongoing search for minimally invasive diagnostic methods in oncology, non-coding RNA molecules within exosomes have recently been identified as potential biomarkers for the effective verification and prediction of lung tumor lesions. This review aims to analyze the available literature data on the role of these exosomal non-coding RNAs in lung tumor carcinogenesis, as well as their potential use for minimally invasive diagnosis and prognosis of lung cancer. The review was compiled by searching for relevant information in PubMed, eLibrary, and Google Scholar databases.

Keywords: *lung cancer, diagnostics of lung cancer, exosomal miRNAs, non-coding RNAs, liquid biopsy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kireev A.A. — https://orcid.org/0000-0002-1366-7504
Semushina M.A. — https://orcid.org/0009-0006-2819-2851
Semenova A.B. — https://orcid.org/0000-0002-8433-0837
Corresponding author: Kireev A.A. — e-mail: aa.kireev@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kireev AA, Semushina MA, Semenova AB. Exosomal non-coding RNAs as potential biomarkers in the diagnosis and prognosis of lung cancer. Review. *Laboratory Service*. 2024;13(3):42–49. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/labs20241303142

Введение

Изучение строения, функций экзосом и их диагностического, терапевтического и прогностического потенциала — новая область исследований, привлекающая внимание многих ученых во всем мире [1]. Экзосомы представляют собой небольшие двухслойные мембранные внеклеточные нановезикулы (ВНВ) размером 30—100 нм в диаметре, которые секретируются различными типами клеток, в том числе опухолевыми, иммунными клетками, фибробластами и проч. [2, 3].

ВНВ осуществляют межклеточную коммуникацию для регуляции различных биологических процессов, в том числе связанных с опухолевыми поражениями, включая канцерогенез, ангиогенез, прогрессирование, метастазирование и устойчивость к лекарственным препаратам [4]. ВНВ реализуют свои функции благодаря переносу множества содержащихся в них биоактивных компонентов, которые способствуют структурно-функциональным изменениям клетки-реципиента [5—8]. К специфическими биологическим компонентам, находящимся внутри ВНВ и образующимся в разных линиях клеток в разных условиях, относятся более 1010 видов липидов, около 9700 видов белков, более 3300 видов мРНК, более 1400 видов микроРНК, 18 видов рРНК, 60 видов тРНК, 110 видов snoРНК, 27 видов snРНК, 6 видов lncРНК, 3 вида lincРНК, 5 видов ncРНК [9, 10].

Новый класс молекул РНК, которые выполняют множество основных регуляторных функций у эукариот, в том числе регулируют нормальный рост клеток и апоптоз, играют роль в аномальных функциях клеток, связанных с прогрессированием рака и метастазированием, — некодирующие РНК (ncРНК) [11, 12]. Некодирующие РНК можно разделить на две группы в зависимости от длины их транскриптов: малые ncРНК (<200 последовательностей нуклеотидов), такие как транспортные РНК (тРНК), рибосомальные РНК (рРНК), малые ядрышковые РНК (snoРНК), микроРНК (miРНК), малые интерферирующие РНК (siРНК), PIWI-взаимодействующие РНК (piРНК), антисмысловые РНК и РНК, ассоциированные с промотором (PARs), и длинные ncРНК (lncРНК, >200 последовательностей нуклеотидов) [13].

Материал и методы

Данный обзор посвящен анализу имеющихся в литературе данных о роли экзосомальных некодирующих РНК в канцерогенезе и ангиогенезе при опухолях легкого, а также о возможностях их использования для малоинвазивной диагностики и прогнозирования рака легкого. Поиск литературы был проведен на платформах PubMed, Google Scholar и eLibrary. При поиске литературы использовались такие ключевые слова, как «диагностика рака легкого» (diagnosis of lung cancer), «экзосомальные микроРНК» (exosomal miRNAs), «некодирующие РНК» (non-coding RNAs, ncRNAs), «жидкая биопсия» (liquid biopsy) с вариабельной композицией указанных терминов. Для подготовки обзора выбрано более 150 источников, часть из которых была исключена в связи с отсутствием, недостаточностью или неактуальностью имеющейся в работах информации по теме обзора. Для анализа было выбрано 85 иностранных источников, содержащих необходимую для обзора информацию. Обзор не является систематическим, представляет собой классический формат реферативного научного обзора литературы.

Роль микроРНК в канцерогенезе при раке легкого

Среди ncРНК наиболее изучены микроРНК, представляющие собой тип коротких некодирующих РНК, которые могут опосредовать паракринные и эндокринные эффекты путем посттранскрипционной модуляции экспрессии генов и клеточной функции в клетках-реципиентах [14]. Многие авторы, проводившие исследования в области изучения экзосом и их компонентов, приводят возможные механизмы участия микроРНК в канцерогенезе, инвазии и метастазировании опухолей легкого.

Потенциальная роль микроРНК в канцерогенезе исходит из их способности влиять на трансляцию генов-супрессоров опухолей и онкогенов. МикроРНК могут секретироваться через ВНВ и комплексы белок—микроРНК. Содержимое комплекса белок—микроРНК ВНВ может передаваться клеткам-реципиентам и доставлять биологическую информацию, которая играет важную роль в метастазировании опухолей и прогнозе [14, 15].

ВНВ присутствуют в различных жидкостях организма и захватываются соседними или отдаленными клетками. При этом микроРНК доставляются в клетку-реципиент, а затем изменяют ее функции. J. Ratajczak и соавт. в своем исследовании показали, что содержащаяся во ВНВ РНК отвечает за горизонтальный перенос генетической информации между клетками [16]. После транслокации из ядра в цитоплазму молекулы экзосомальных РНК связываются с мембранными органеллами или везикулами и транспортируются во внутриклеточные сайты. H. Valadi и соавт. в своей работе показали, что ВНВ содержат подмножество как клеточной мРНК, так и микроРНК, которые могут быть переданы клеткам-реципиентам [17].

ВНВ, выделяющиеся из клеток рака легкого (РЛ), так называемых клеток A549, участвуют в воспалительной реакции и в конечном итоге стимулируют развитие и прогрессирование опухоли. Такие микроРНК, как miR-21 и miR-29a ВНВ, секретируемых клетками A549, действуют как паракринные агонисты семейства Toll-подобных рецепторов (TLR), связываясь с TLR8, стимулируя путь ядерного фактора каппа-B (NF-$\varkappa$B) и способствуя выработке воспалительных цитокинов посредством секреции фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 [18].

Было установлено, что количество ВНВ, содержащих miR-21, увеличивалось за счет активации сигнальных путей трансдукторов и активаторов транскрипции 3 (STAT3) в условиях воздействия экстракта табачного дыма на клетки бронхиального эпителия. Увеличение экспрессии miR-21 может повышать уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и, следовательно, ускорять ангиогенез в опухолевом очаге и вызывать злокачественную трансформацию клеток бронхиального эпителия [19, 20]. Более того, секретируемая из клеток опухоли miR-21 может способствовать пролиферации и изменению соседних нормальных клеток бронхиального эпителия, тем самым подтверждая гипотезу об участии экзосомальных микроРНК в межклеточной коммуникации во время канцерогенеза [21].

В исследовании X. Li и соавт. [22] показано, что выделяющиеся из опухолевых клеток ВНВ могут повышать экспрессию микроРНК TLR2, TLR7 и TLR8 в мезенхимальных стволовых клетках, особенно TLR2. В своем исследовании авторы пришли к выводу о том, что TLR индуцируют секрецию воспалительных факторов и усиливают экспрессию белка теплового шока 70 (HSP70), что в итоге приво-

дит к активации сигнального пути NF-κB с увеличением роста опухолевых клеток при РЛ [22].

В недавно проведенных исследованиях было показано, что экзосомальная miR-23a может способствовать прогрессированию РЛ за счет снижения уровня пролилгидроксилазы 1/2 (PDH1/2) и накопления индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α) как в нормоксических, так и в гипоксических условиях. Экзосомальная miR-23a также подавляла белок плотных контактов Zonula occludens-1 (ZO-1), что приводило к повышению проницаемости сосудов и облегчению трансэндотелиальной миграции опухолевых клеток [23, 24].

H. Wu и соавт. [25] доказали, что циркулирующая экзосомальная miR-96 может способствовать прогрессированию РЛ благодаря связыванию с 3'-нетранслируемой областью дикого типа LIM-домена белка 7 (LMO7). Авторы на основе полученных результатов исследования предположили, что ось miR-96—LMO7 может быть потенциальным диагностическим маркером и терапевтической мишенью при РЛ [25].

H. Cui и соавт. [26] в своей работе показали, что сверхэкспрессия тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) увеличивает секрецию ВНВ, содержащих miR-210, полученных из клеток аденокарциномы (АК) легкого через CD63/фосфатидилинозитол-3-киназа/AKT/HIF-1-зависимый путь и стимулирует ангиогенез *in vitro* [26]. N. Kosaka и соавт. утверждают, что содержащие miR-210 ВНВ облегчают работу нейтральной сфингомиелиназы 2 (nSMase2) и могут связываться с эффекторной единицей рецептора преметастатических эндотелиальных клеток, что итоге активирует миграцию эндотелиальных клеток и ускоряет ангиогенез [27].

M. Rodriguez и соавт. [28] определили связь miR-122 и miR-126 с ангиогенезом при немелкоклеточном РЛ (НМРЛ) и регуляцией эмбриональных стволовых клеток человека. Экзосомальная miR-9 может снижать экспрессию цитокинового сигнального пути 5 и стимулировать ангиогенез в опухоли, активируя сигнальный путь янус-киназы — трансдуктора сигнала и активатора транскрипции (JAK-STAT) [29]. Выделяющиеся из опухоли ВНВ, содержащие большое количество miR-494 и miR-542-3p, могут подавлять экспрессию кадгерина-17, а затем повышать уровни матриксной металлопротеиназы 2 и 3, способствуя формированию преметастатической ниши и метастазированию [30].

Экзосомальные микроРНК как потенциальные биомаркеры в диагностике рака легкого

G. Rabinowits и соавт. [31] указывают на то, что экзосомальные микроРНК в плазме пациентов с НМРЛ аналогичны выделяющимся из опухолевых клеток микроРНК. Данный факт может означать, что жидкая биопсия обладает мощным диагностическим потенциалом и, вероятно, может позволить проводить неинвазивную верификацию опухолевых поражений легкого, устраняя необходимость проведения травматичных процедур для получения образцов опухолевых тканей [31].

В настоящее время известно, что состав экзосомальных микроРНК различается в зависимости от подтипа НМРЛ и является потенциальным в качестве биомаркеров для диагностики, терапии и прогнозирования НМРЛ [32, 33]. Например, X. Jin и соавт. [34] удалось выделить из плазмы пациентов с ранней стадией НМРЛ экзосомальные микроРНК, которые могут быть использованы не только для ранней диагностики НМРЛ, но и для дифференциальной диагностики между АК легкого и плоскоклеточным раком (ПКР) легкого. Так, авторы исследования показали, что экзосомальными микроРНК, специфичными для АК легкого, являются miR-181-5p, miR-361-5p, miR-30a-3p и miR-30e-3p; специфичными для ПКР легкого — miR-10b-5p, miR-320b и miR-15b-5p [34].

R. Cazzoli и соавт. [35] в своем исследовании оценили 746 экзосомальных микроРНК у группы пациентов с АК легкого, пациентов с гранулемой легкого и группы здоровых лиц. Авторами были идентифицированы четыре экзосомальные микроРНК (miR-378a, miR-379, miR-139-5p и miR-200b-5p) в качестве маркеров при верификации АК легкого среди группы бывших курильщиков [35]. Кроме того, авторы обнаружили шесть микроРНК (miR-151a-5p, miR-30a-3p, miR-200b-5p, miR-629, miR-100 и miR-154-3p), которые позволили провести дифференциальную диагностику между АК и гранулемой легкого [35].

В других исследованиях авторы идентифицировали экзосомальные микроРНК, являющиеся маркерами разных стадий РЛ и его прогрессирования. Так, в исследовании Z.J. Zhang и соавт. [36] экзосомальные miR-20b-5p и miR-3187-5p были значительно снижены у пациентов с НМРЛ на ранней стадии в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. На основании полученных результатов авторы предположили, что обе экзосомальные микроРНК могут выступать диагностическими биомаркерами ранней стадии НМРЛ. F. Grimolizzi и соавт. идентифицировали экзосомальную miR-126 как возможный диагностический биомаркер прогрессирования НМРЛ [37].

ВНВ широко распространены не только в крови, но и в других биологических жидкостях. H. Tamiya и соавт. [38] в своем исследовании показали, что экзосомальные miR-182 и miR-210 обладают диагностическим потенциалом для дифференциации плеврального выпота при АК легкого и неопухолевых процессах. P. Hydbring и соавт. [39] показали высокий диагностический потенциал экзосомальной miR-200 и транскрипта мРНК, кодирующего липокалин-2, в дифференциальной диагностике метастатического выпота у пациентов с АК легкого и реактивного выпота у пациентов с доброкачественными процессами.

Экзосомальные микроРНК как прогностические биомаркеры при раке легкого

Содержащиеся во ВНВ компоненты могут быть не только маркерами для диагностики, но и служить потенциальными прогностическими биомаркерами при РЛ [40]. D.L. Yuwen и соавт. [41] показали, что сверхэкспрессия сывороточной экзосомальной miR-146a-5p может предположить низкие показатели рецидива у пациентов с прогрессирующим НМРЛ. Более того, miR-146a-5p может повысить чувствительность клеток НМРЛ к противоопухолевому препарату цисплатину (цис-диаминдихлорплатине), блокируя экспрессию связанного с аутофагией белка 12 и ингибируя аутофагию [41]. C. Ostheimer и соавт. [42] указывают на то, что экзосомальный HSP70 может активировать врожденный иммунитет, а повышение уровня HSP70 вызывало благоприятный клинический ответ у пациентов с НМРЛ. Между тем экспрессия HSP70 коррелировала с уровнем остеопонтина (маркера, связанного с гипоксией), и у паци-

ентов с более высокими посттерапевтическими уровнями HSP70 отмечался значительно лучший ответ на радио/химиотерапию [42].

Экзосомальные miR-1, miR-486 и miR-499, по мнению Z. Hu и соавт. [43], могут быть независимыми предикторами общей выживаемости пациентов с НМРЛ. Авторы утверждают, что экспрессия экзосомальных miR-486 изменялась в бронхоальвеолярных стволовых клетках (BASC) по сравнению с контрольными клетками. BASC, вероятно, могут трансформироваться в стволовые клетки-предшественники РЛ и в конечном итоге способствовать рецидивированию опухолевого поражения [44, 45]. Хотя уровень miR-486 в плазме пациентов значительно снижался через год после резекции опухоли, тем не менее он был выше, чем у группы здоровых лиц [46].

R. Rosell и соавт. [47] обнаружили, что повышенная экспрессия экзосомальных miR-155 и пониженная экспрессия let-7a-2 коррелировали с неблагоприятным прогнозом у пациентов с НМРЛ, при этом выживаемость пациентов с НМРЛ с высоким уровнем let-7 была лучше в сравнении с теми пациентами, у которых отмечалась низкая экспрессия let-7 [48]. В целом семейство микроРНК let-7 является супрессорами при НМРЛ [49,50].

В исследовании Q. Lin и соавт. [51] экспрессия miR-19a в опухолевых тканях пациентов с НМРЛ была значительно выше, чем в соседних нормальных тканях, а высокая сывороточная экспрессия miR-19a показала положительную корреляцию с наличием метастазов НМРЛ в лимфатических узлах. Кроме того, у группы пациентов с НМРЛ с высокой экспрессией сывороточной miR-19a отмечалась худшая общая выживаемость, чем у группы пациентов с НМРЛ и низкой экспрессией указанной микроРНК [51]. Высокая экспрессия miR-512 в ряде исследований была связана с лучшей безрецидивной выживаемостью пациентов с НМРЛ [52—54]. S. Adi и соавт. [55] в своей работе указывают на важность того, что повторная экспрессия экзосомальных miR-512 и miR-373 у пациентов с НМРЛ после терапии цисплатином может замедлить рост опухоли и противоопухолевая терапия у данных пациентов будет успешной. В исследовании R. Kanaoka и соавт. [56] показано, что экспрессия экзосомальной miR-451a коррелировала с наличием метастазов в лимфатические узлы, сосудистой инвазией и выживаемостью пациентов с НМРЛ I, II или III клинических стадий [56].

H. Dejima и соавт. [57] обнаружили, что уровни экспресии miR-21 и miR-4257 значительно повышаются у пациентов с рецидивирующим НМРЛ после хирургического лечения и предсказывают низкую выживаемость пациентов без клинических симптомов заболевания. Q. Liu и соавт. [58] изучили 83 ассоциированные с РЛ экзосомальные микроРНК и обнаружили, что девять из них присутствуют во ВНВ у пациентов с НМРЛ. При этом уровни miR-23b-3p, miR-10b-5p и miR-21-5p были повышены у пациентов с НМРЛ по сравнению с группой здоровых лиц и были связаны с низкой общей выживаемостью пациентов [58].

Экзосомальные длинные некодирующие РНК (lncРНК) как диагностические и прогностические биомаркеры немелкоклеточного рака легкого

В ряде опубликованных работ авторы утверждают, что экспрессия lncРНК является более специфичной для заболеваний в сравнении с экспрессией микроРНК [59, 60]. Появляется все больше исследований, подтверждающих роль экзосомальных lncРНК как циркулирующих биомаркеров для диагностики, прогнозирования и терапии НМРЛ [61]. lncРНК представляют собой большой и разнообразный класс транскриптов РНК длиной более 200 нуклеотидов [62—65]. Изначально lncРНК считались побочным продуктом («отходами») транскрипции генома [66], однако в последнее время появляются доказательства того, что lncРНК могут выполнять регуляторные функции и участвовать во многих биологических процессах [67]. lncРНК могут модулировать биологическую активность клеток-реципиентов, переносясь в форме экзосом [67]. lncРНК регулирует стабильность мРНК, влияя на уровень экспрессии мРНК [68], участвует в регуляции трансляционных модификаций белков [69—70].

В последнее время появляется все больше данных о том, что при различных злокачественных опухолях происходят дисфункции экзосомальных lncРНК, что влияет на рост, прогрессирование опухоли и ее резистентность к терапии [67]. В ряде исследований обнаружено, что полученные из сыворотки экзосомы, выделенные у пациентов с НМРЛ, содержат высокие уровни специфических lncРНК MALAT-1, HOTAIR, UFC1, FOXD3-AS1, GAS5, оказывающих положительное влияние на пролиферацию клеток НМРЛ, инвазию и миграцию опухолевых клеток, а также ингибирование клеточного цикла и апоптоза [71—76]. На основе полученных в исследованиях данных можно предположить, что подавление активности данных маркеров представляет собой механизм сдерживания роста и прогрессирования опухоли. Кроме того, данные маркеры могут быть одними из потенциальных для прогнозирования НМРЛ.

X. Zhang и соавт. [77] в своей работе рассматривают экзосомальную lncРНК DLX6-AS1 в качестве диагностического биомаркера НМРЛ. Авторы утверждают, что экспрессия DLX6-AS1 в экзосомах сыворотки пациентов с НМРЛ заметно выше, чем у группы здоровых лиц. В отличие от сывороточного маркера CYFRA21-1 циркулирующий DLX6-AS1 в исследовании авторов имел более высокие диагностические показатели при верификации НМРЛ [77].

D. Xiong и соавт. [78] в своей работе приводят данные о том, что экзосомальная lncРНК LINC00917 может рассматриваться как маркер для диагностики разных стадий НМРЛ в связи с тем, что в исследовании авторов уровень ее экспрессии был гораздо выше у пациентов с поздними стадиями НМРЛ (стадии III/IV), чем у пациентов на ранних стадиях НМРЛ (стадии I/II) [78]. По сравнению с некоторыми сывороточными биомаркерами НМРЛ, включая CEA, CYFRA21-1 и CA-125, экзосомальная LINC00917 в исследовании демонстрировала больший диагностический потенциал для пациентов с распространенным НМРЛ (стадия III/IV) [78].

В исследовании Y. Tao и соавт. [79] установлено, что уровни экспрессии экзосомальных lncРНК TBILA и AGAP2-AS1 в сыворотке пациентов с НМРЛ относительно высоки по сравнению с уровнями их экспрессии у здоровых лиц, при этом уровни экспрессии обеих lncРНК снижаются после хирургического лечения пациентов. Кроме того, экзосомальная lncРНК TBILA более чувствительна при верификации ранних стадий НМРЛ (чувствительность 63,2%) в сравнении с экзосомальной lncРНК AGAP2-AS1 (чувствительность 42,1%) и CYFRA21-1 (чувствительность 36,3%) [79].

Y. Bai и соавт. [80] выявили повышенную экспрессию экзосомальных SLC9A3-AS1 и PCAT6 у пациентов с РЛ [80]. Y. Teng и соавт. в своей работе [81] указывают на то, что уровень экспрессии экзосомальной lncPHK SOX2-OT значительно повышался в плазме пациентов с ПКР легкого и снижался после хирургической резекции. Кроме того, экзосомальная SOX2-OT положительно коррелировала с клинико-патологическими параметрами, включая размер опухоли, клиническую стадию и наличие метастазов в лимфатических узлах [81].

P. Han и соавт. [82] установили повышенный уровень экспрессии экзосомальной lncPHK SNHG15 у группы пациентов с НМРЛ в сравнении с группой пациентов с доброкачественными поражениями легких и группой здоровых лиц. При этом уровень ее экспрессии снизился после хирургического лечения (резекции) опухоли. Повышенный уровень экспрессии SNHG15 демонстрировал положительную корреляцию с метастазированием НМРЛ в лимфатические узлы, поздней клинической стадией и низкой дифференцировкой опухоли. Кроме того, у группы пациентов с НМРЛ с более высокими уровнями SNHG15 отмечался неблагоприятный прогноз и низкие показатели выживаемости. Авторы приводят результаты многофакторного анализа, дополнительно подтверждающие, что SNHG15 может рассматриваться как независимый индикатор прогноза НМРЛ [82].

J. Xian и соавт. [83] определили более высокий уровень экспрессии экзосомальной lncPHK LINC01125 у группы пациентов с НМРЛ по сравнению с контрольной группой пациентов с пневмонией. Вместе с тем высокий уровень экспрессии LINC01125 был ассоциирован с поздней клинической стадией и неблагоприятным общим течением заболевания у пациентов с НМРЛ [83]. L. Min и соавт. [84] продемонстрировали результаты исследования, согласно которым у пациентов с НМРЛ высокий уровень экспрессии экзосомальной lncPHK RP5-977B1 положительно коррелировал с поздними стадиями опухолевого поражения, наличием отдаленных метастазов и низкими показателями выживаемости. На основании полученных результатов авторы полагают, что RP5-977B1 может быть потенциальным индикатором плохого прогноза у пациентов с НМРЛ [84]. L. Rao и соавт. [85] установили, что экзосомальная lncPHK HAGLR может быть индикатором для прогнозирования рецидива и метастазов у пациентов с НМРЛ в связи с обнаруженной положительной корреляцией между увеличением уровня экспрессии HAGLR и наличием метастазов в лимфатических узлах, а также клинической стадией опухолевого поражения [85]. Кроме того, авторы отмечают, что повышенный уровень HAGLR ассоциирован с увеличением частоты обнаружения циркулирующих опухолевых клеток, что подразумевает высокий диагностический потенциал комбинированного использования нескольких биомаркеров при прогнозировании у пациентов с НМРЛ [85].

Заключение

Поздняя выявляемость РЛ и низкие показатели выживаемости пациентов с РЛ предопределяют необходимость поиска альтернативных методов выявления данной патологии. Жидкая биопсия представляет собой новый перспективный метод диагностики РЛ в связи с рядом преимуществ: малая инвазивность, выбор широкого спектра экзосомальных маркеров, высокие диагностические показатели, возможность использования ВНВ при прогнозировании и терапии РЛ.

Экзосомальные некодирующие РНК рассматриваются исследователями из разных стран в качестве потенциальных биомаркеров для эффективной верификации и прогнозирования опухолевых поражений легкого. Несмотря на рост числа исследований, рассматривающих молекулярные основы и подтверждающих диагностическую и клиническую ценность данного класса РНК в диагностике РЛ, требуется проведение дальнейших исследований для уточнения конкретных наиболее эффективных, надежных маркеров для верификации РЛ. Кроме того, для внедрения в рутинную клиническую практику метода жидкой биопсии необходима разработка стандартизированных технологических решений и диагностических процедур с использованием экзосомальных маркеров.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science (New York, NY)*. 2020;367(6478):eaau6977. https://doi.org/10.1126/science.aau6977
2. Xu Z, Zeng S, Gong Z, et al. Exosome-based immunotherapy: a promising approach for cancer treatment. *Molecular Cancer*. 2020;19(1):160. https://doi.org/10.1186/s12943-020-01278-3
3. Zhu L, Sun HT, Wang S, et al. Isolation and characterization of exosomes for cancer research. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13(1):152. https://doi.org/10.1186/s13045-020-00987-y
4. Azmi AS, Bao B, Sarkar FH. Exosomes in cancer development, metastasis, and drug resistance: a comprehensive review. *Cancer Metastasis Reviews*. 2013;32(3-4):623-642. https://doi.org/10.1007/s10555-013-9441-9
5. Weick EM, Puno MR, Januszyk K, et al. Helicase-Dependent RNA Decay Illuminated by a Cryo-EM Structure of a Human Nuclear RNA Exosome-MTR4 Complex. *Cell*. 2018;173(7):1663-1677.e21. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.041
6. Wang F, Li L, Piontek K, et al. Exosome miR-335 as a novel therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;67(3):940-954. https://doi.org/10.1002/hep.29586
7. Higuchi H, Yamakawa N, Imadome KI, et al. Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma. *Blood*. 2018;131(23):2552-2567. https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-794529
8. Whiteside TL. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression. *Advances in Clinical Chemistry*. 2016;74:103-141. https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.12.005

9. Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*. 2007;9(6):654-659. https://doi.org/10.1038/ncb1596
10. Darband SG, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Kaviani M, et al. Exosomes: natural nanoparticles as bio shuttles for RNAi delivery. *Journal of Controlled Release*. 2018;289:158-170. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.10.001
11. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nature Reviews Genetics*. 2011;12(12):861-874. https://doi.org/10.1038/nrg3074
12. Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Molecular Cancer*. 2011;10:38. https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-38
13. Ricciuti B, Mecca C, Crino L, et al. Non-coding RNAs in lung cancer. *Oncoscience*. 2014;1(11):674-705. https://doi.org/10.18632/oncoscience.98
14. Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA. *Cell*. 2013;153(3):516-519. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.003
15. Hu G, Drescher KM, Chen XM. Exosomal miRNAs: biological properties and therapeutic potential. *Frontiers in Genetics*. 2012;3:56. https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00056
16. Ratajczak J, Miekus K, Kucia M, et al. Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: Evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery. *Leukemia*. 2006;20(5):847-856. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404132
17. Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biology*. 2007;9(6):654-659. https://doi.org/10.1038/ncb1596
18. Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(31):E2110-E2116. https://doi.org/10.1073/pnas.1209414109
19. Liu Y, Luo F, Wang B, et al. STAT3-regulated exosomal miR-21 promotes angiogenesis and is involved in neoplastic processes of transformed human bronchial epithelial cells. *Cancer Letters*. 2016;370(1):125-135. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.10.011
20. Zhan Y, Zang H, Feng J, et al. Long non-coding RNAs associated with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(40):69174-69184. https://doi.org/10.18632/oncotarget.20088
21. Xu Y, Luo F, Liu Y, et al. Exosomal miR-21 derived from arsenite-transformed human bronchial epithelial cells promotes cell proliferation associated with arsenite carcinogenesis. *Archives of Toxicology*. 2015;89(7):1071-1082. https://doi.org/10.1007/s00204-014-1291-x
22. Li X, Wang S, Zhu R, et al. Lung tumor exosomes induce a pro-inflammatory phenotype in mesenchymal stem cells via NFkappaB-TLR signaling pathway. *Journal of Hematology & Oncology*. 2016;9:42. https://doi.org/10.1186/s13045-016-0269-y
23. Hsu YL, Hung JY, Chang WA, et al. Hypoxic lung cancer-secreted exosomal miR-23a increased angiogenesis and vascular permeability by targeting prolyl hydroxylase and tight junction protein ZO-1. *Oncogene*. 2017;36(34):4929-4942. https://doi.org/10.1038/onc.2017.105
24. Cui S, Cheng Z, Qin W, et al. Exosomes as a liquid biopsy for lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;116:46-54. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.12.012
25. Wu H, Zhou J, Mei S, et al. Circulating exosomal microRNA-96 promotes cell proliferation, migration and drug resistance by targeting LMO7. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017;21(6):1228-1236. https://doi.org/10.1111/jcmm.13056
26. Cui H, Seubert B, Stahl E, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 induces a pro-tumourigenic increase of miR-210 in lung adenocarcinoma cells and their exosomes. *Oncogene*. 2015;34(28):3640-3650. https://doi.org/10.1038/onc.2014.300
27. Kosaka N, Iguchi H, Hagiwara K, et al. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(15):10849-10859. https://doi.org/10.1074/jbc.M112.446831
28. Rodriguez M, Silva J, Lopez-Alfonso A, et al. Different exosome cargo from plasma/bronchoalveolar lavage in non-small-cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(9):713-724. https://doi.org/10.1002/gcc.22181
29. Zhuang G, Wu X, Jiang Z, et al. Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway. *The EMBO Journal*. 2012;31(17):3513-3523. https://doi.org/10.1038/emboj.2012.183
30. Rana S, Malinowska K, Zoller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia*. 2013;15(3):281-295. https://doi.org/10.1593/neo.122010
31. Rabinowits G, Gerçel-Taylor C, Day JM, et al. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2009;10(1):42-46. https://doi.org/10.3816/CLC.2009.n.006
32. Wu J, Shen Z. Exosomal miRNAs as biomarkers for diagnostic and prognostic in lung cancer. *Cancer Medicine*. 2020;9(19):6909-6922. https://doi.org/10.1002/cam4.3379
33. Smolarz M, Widlak P. Serum exosomes and their miRNA Load-A potential biomarker of lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1373. https://doi.org/10.3390/cancers13061373
34. Jin X, Chen Y, Chen H, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(17):5311-5319. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0577
35. Cazzoli R, Buttitta F, Di Nicola M, et al. microRNAs derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for screening and diagnosing lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(9):1156-1162. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318299ac32
36. Zhang ZJ, Song XG, Xie L, et al. Circulating serum exosomal miR-20b-5p and miR-3187-5p as efficient diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer. *Experimental Biology and Medicine*. 2020;245(16):1428-1436. https://doi.org/10.1177/1535370220945987
37. Grimolizzi F, Monaco F, Leoni F, et al. Exosomal miR-126 as a circulating biomarker in non-small-cell lung cancer regulating cancer progression. *Scientific Reports*. 2017;7(1):15277. https://doi.org/10.1038/s41598-017-15475-6
38. Tamiya H, Mitani A, Saito A, et al. Exosomal MicroRNA expression profiling in patients with lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion. *Anticancer Research*. 2018;38(12):6707-6714. https://doi.org/10.21873/anticanres.13039
39. Hydbring P, De Petris L, Zhang Y, et al. Exosomal RNA-profiling of pleural effusions identifies adenocarcinoma patients through elevated miR-200 and LCN2 expression. *Lung Cancer*. 2018;124:45-52. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.018
40. Tang Y, Qiao G, Xu E, et al. Biomarkers for early diagnosis, prognosis, prediction, and recurrence monitoring of non-small cell lung cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:4527-4534. https://doi.org/10.2147/OTT.S142149

41. Yuwen DL, Sheng BB, Liu J, et al. MiR-146a-5p level in serum exosomes predicts therapeutic effect of cisplatin in non-small cell lung cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017;21:2650-2658. PMID: 28678319
42. Ostheimer C, Gunther S, Bache M, et al. Dynamics of heat shock protein 70 serum levels as a predictor of clinical response in non-small-cell lung cancer and correlation with the hypoxia-related marker osteopontin. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1305. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01305
43. Hu Z, Chen X, Zhao Y, et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1721-1726. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.9342
44. Qian S, Ding JY, Xie R, et al. MicroRNA expression profile of bronchioalveolar stem cells from mouse lung. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;377(2):668-673. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.10.052
45. Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell*. 2005;121(6):823-835. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.03.032
46. Sromek M, Glogowski M, Chechlinska M, et al. Changes in plasma miR-9, miR-16, miR-205 and miR-486 levels after non-small cell lung cancer resection. *Cellular Oncology (Dordr)*. 2017;40(5):529-536. https://doi.org/10.1007/s13402-017-0334-8
47. Rosell R, Wei J, Taron M. Circulating MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes for early diagnosis of non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2009;10(1):8-9. https://doi.org/10.3816/CLC.2009.n.001
48. Shin KM, Jung DK, Hong MJ, Kang HJ, Lee WK, Yoo SS, Lee SY, Cha SI, Lee J, Kim CH, Seok Y, Cho S, Son JW, Lee EB, Jheon S, Kim YT, Park JY. The pri-let-7a-2 rs1143770C&T is associated with prognosis of surgically resected non-small cell lung cancer. *Gene*. 2016;577(2):148-152. https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.11.036
49. Yang G, Zhang W, Yu C, et al. MicroRNA let-7: regulation, single nucleotide polymorphism, and therapy in lung cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2015;11(Suppl 1):C1-C6. https://doi.org/10.4103/0973-1482.163830
50. Wang X, Cao L, Wang Y, et al. Regulation of let-7 and its target oncogenes (review). *Oncology Letters*. 2012;3(5):955-960. https://doi.org/10.3892/ol.2012.609
51. Lin Q, Chen T, Lin Q, et al. Serum miR-19a expression correlates with worse prognosis of patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2013;107(7):767-771. https://doi.org/10.1002/jso.23312
52. Lu Y, Govindan R, Wang L, et al. MicroRNA profiling and prediction of recurrence/relapse-free survival in stage I lung cancer. *Carcinogenesis*. 2012;33(5);1046-1054. https://doi.org/10.1093/carcin/bgs100
53. Molina-Vila MA, Mayo-de-Las-Casas C, Gimenez-Capitan A, et al. Liquid biopsy in non-small cell lung cancer. *Frontiers in Medicine*. 2016;3:69. https://doi.org/10.3389/fmed.2016.00069
54. Zhou A-D, Diao L-T, Xu H, Xiao Z-D, Li J-H, Zhou H, Qu L-H. β-Catenin/LEF1 transactivates the microRNA-371-373 cluster that modulates the Wnt/β-catenin-signaling pathway. *Oncogene*. 2012;31(24):2968-2978. https://doi.org/10.1038/onc.2011.461
55. Adi S, Harel N, Ben-Moshe B, et al. Reactivation of epigenetically silenced miR-512 and miR-373 sensitizes lung cancer cells to cisplatin and restricts tumor growth. *Cell Death and Differentiation*. 2015;22(8):1328-1340. https://doi.org/10.1038/cdd.2014.221
56. Kanaoka R, Iinuma H, Dejima H, et al. Usefulness of plasma exosomal MicroRNA-451a as a noninvasive biomarker for early prediction of recurrence and prognosis of non-small cell lung cancer. *Oncology*. 2018;94(5):311-323. https://doi.org/10.1159/000487006
57. Dejima H, Iinuma H, Kanaoka R, et al. Exosomal microRNA in plasma as a non-invasive biomarker for the recurrence of non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*. 2017;13(3):1256-1263. https://doi.org/10.3892/ol.2017.5569
58. Liu Q, Yu Z, Yuan S, et al. Circulating exosomal microRNAs as prognostic biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(8):13048-13058. https://doi.org/10.18632/oncotarget.14369
59. Li C, Chen J, Zhang K, et al. Progress and Prospects of Long Noncoding RNAs (lncRNAs) in Hepatocellular Carcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015;36(2):423-434. https://doi.org/10.1159/000430109
60. Xie H, Ma H, Zhou D. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma. *BioMed Research International*. 2013;2013:136106. https://doi.org/10.1155/2013/136106
61. Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nature Medicine*. 2015;21(11):1253-1261. https://doi.org/10.1038/nm.3981
62. Guo CJ, Ma XK, Xing YH, et al. Distinct Processing of lncRNAs Contributes to Non-conserved Functions in Stem Cells. *Cell*. 2020;181(3):621-636.e22. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.006
63. Quinn JJ, Zhang QC, Georgiev P, et al. Rapid evolutionary turnover underlies conserved lncRNA-genome interactions. *Genes & Development*. 2016;30(2):191-207. https://doi.org/10.1101/gad.272187.115
64. Hezroni H, Koppstein D, Schwartz MG, et al. Principles of long noncoding RNA evolution derived from direct comparison of transcriptomes in 17 species. *Cell reports*. 2015;11(7):1110-1122. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.023
65. Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2021;22(2):96-118. https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9
66. Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Molecular Cell*. 2011;43(6):904-914. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.018
67. Lin H, Li J, Wang M, et al. Exosomal Long Noncoding RNAs in NSCLC: Dysfunctions and Clinical Potential. *Journal of Cancer*. 2023;14(10):1736-1750. https://doi.org/10.7150/jca.84506
68. Liu M, Shen A, Zheng Y, et al. Long non-coding RNA lncHUPC1 induced by FOXA1 promotes tumor progression by inhibiting apoptosis via miR-133b/SDCCAG3 in prostate cancer. *American Journal of Cancer Research*. 2022;12(6):2465-2491. PMID: 35812058. PMCID: PMC9251679
69. Carrieri C, Cimatti L, Biagioli M, et al. Long non-coding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat. *Nature*. 2012;491(7424):454-457. https://doi.org/10.1038/nature11508
70. Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*. 2014;344(6181):310-313. https://doi.org/10.1126/science.1251456
71. Rong F, Liu L, Zou C, et al. MALAT1 Promotes Cell Tumorigenicity Through Regulating miR-515-5p/EEF2 Axis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Management and Research*. 2020;12:7691-7701. https://doi.org/10.2147/CMAR.S242425

72. Chen L, Huang S, Huang J, et al. Role and Mechanism of Exosome-Derived Long Noncoding RNA HOTAIR in Lung Cancer. *ACS Omega*. 2021;6(27):17217-17227. https://doi.org/10.1021/acsomega.1c00905
73. Zang X, Gu J, Zhang J, et al. Exosome-transmitted lncRNA UFC1 promotes non-small-cell lung cancer progression by EZH2-mediated epigenetic silencing of PTEN expression. *Cell Death & Disease*. 2020;11(4):215. https://doi.org/10.1038/s41419-020-2409-0
74. Mao G, Mu Z, Wu DA. Exosomal lncRNA FOXD3-AS1 upregulates ELAVL1 expression and activates PI3K/Akt pathway to enhance lung cancer cell proliferation, invasion, and 5-fluorouracil resistance. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2021;53(11):1484-1494. https://doi.org/10.1093/abbs/gmab129
75. Cheng Y, Dai X, Yang T, et al. Low Long Noncoding RNA Growth Arrest-Specific Transcript 5 Expression in the Exosomes of Lung Cancer Cells Promotes Tumor Angiogenesis. *Journal of Oncology*. 2019:2476175. https://doi.org/10.1155/2019/2476175
76. Li C, Lv Y, Shao C, et al. Tumor-derived exosomal lncRNA GAS5 as a biomarker for early-stage non-small-cell lung cancer diagnosis. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(11):20721-20727. https://doi.org/10.1002/jcp.28678
77. Zhang X, Guo H, Bao Y, et al. Exosomal long non-coding RNA DLX6-AS1 as a potential diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*. 2019;18(5):5197-5204. https://doi.org/10.3892/ol.2019.10892
78. Xiong D, Wang C, Yang Z, et al. Clinical significance of Serum-Derived exosomal LINC00917 in patients with non-small cell lung cancer. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:728763. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.728763
79. Tao Y, Tang Y, Yang Z, et al. Exploration of Serum exosomal LncRNA TBILA and AGAP2-AS1 as promising biomarkers for diagnosis of non-small cell lung cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(3):471-482. https://doi.org/10.7150/ijbs.39123
80. Bai Y, Qu Y, Wu Z, et al. Absolute quantification and analysis of extracellular vesicle lncRNAs from the peripheral blood of patients with lung cancer based on multi-colour fluorescence chip-based digital PCR. *Biosensors & Bioelectronics*. 2019;142:111523. https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111523
81. Teng Y, Kang H, Chu Y. Identification of an exosomal long non-coding RNA SOX2-OT in plasma as a promising biomarker for lung squamous cell carcinoma. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2019;23(4):235-240. https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0103
82. Han P, Zhao J, Gao L. Increased serum exosomal long non-coding RNA SNHG15 expression predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(11):e23979. https://doi.org/10.1002/jcla.23979
83. Xian J, Zeng Y, Chen S, et al. Discovery of a novel linc01125 isoform in serum exosomes as a promising biomarker for NSCLC diagnosis and survival assessment. *Carcinogenesis*. 2021;42(6):831-841. https://doi.org/10.1093/carcin/bgab034
84. Min L, Zhu T, Lv B, et al. Exosomal LncRNA RP5-977B1 as a novel minimally invasive biomarker for diagnosis and prognosis in non-small cell lung cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2022;27(6):1013-1024. https://doi.org/10.1007/s10147-022-02129-5
85. Rao L, Luo L, Luo L, et al. Identification of plasma exosomes long non-coding RNA HAGLR and circulating tumor cells as potential prognosis biomarkers in non-small cell lung cancer. *Translational Cancer Research*. 2019;8(6):2264-2273. https://doi.org/10.21037/tcr.2019.09.43

Поступила 04.09.2024
Received 04.09.2024
Принята к печати 08.10.2024
Accepted 08.10.2024